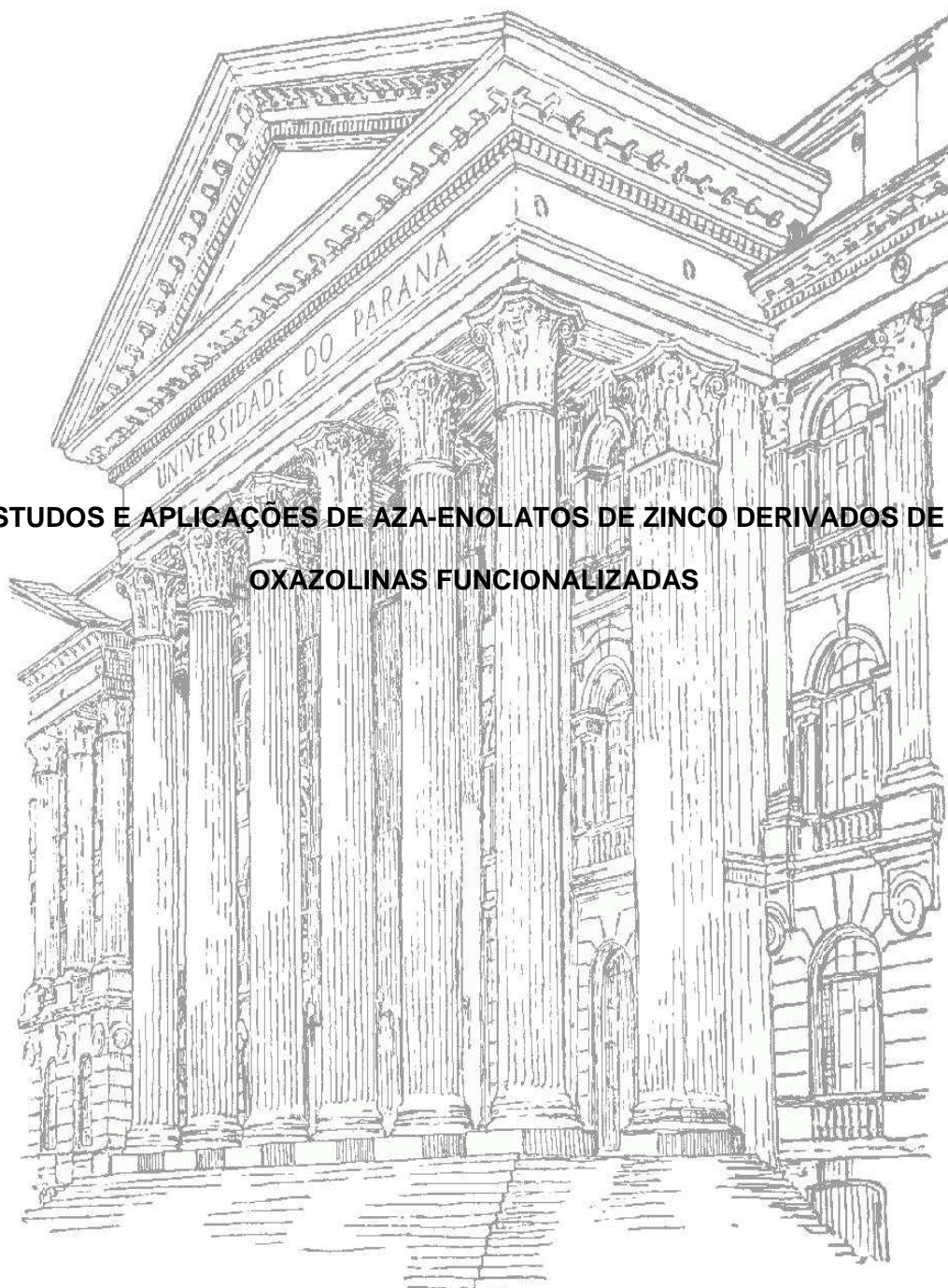


JOSÉ AUGUSTO FERREIRA PEREZ VILLAR

**ESTUDOS E APLICAÇÕES DE AZA-ENOLATOS DE ZINCO DERIVADOS DE 2-
OXAZOLINAS FUNCIONALIZADAS**



CURITIBA

2008



JOSÉ AUGUSTO FERREIRA PEREZ VILLAR

**ESTUDOS E APLICAÇÕES DE AZA-ENOLATOS DE ZINCO DERIVADOS DE 2-
OXAZOLINAS FUNCIONALIZADAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

Curitiba

2008



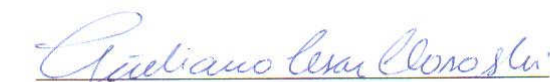
TERMO DE APROVAÇÃO

**ESTUDOS E APLICAÇÕES DE AZA-ENOLATOS DE ZINCO DERIVADOS DE 2-
OXAZOLINAS FUNCIONALIZADAS**

por

JOSÉ AUGUSTO FERREIRA PEREZ VILLAR

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:


Orientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Dep. de Química – UFPR
Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá
Dep. de Química – UFSC
Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki
FECLRP - USP
Prof. Dr. Fabio Simonelli
Dep. de Química – UFPR
Profª Drª Maria Aparecida Ferreira Cesar Oliveira
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 26 de novembro de 2008

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Síntese Orgânica” do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Alfredo Marques de Oliveira.

Dedico este trabalho:

Ao meu pai Thomaz, por toda a amizade, respeito e dedicação.

*A minha mãe Ilda (em memória), pela amizade
e empenho na educação dos filhos.*

*Aos meus irmãos, pelo apoio
e respeito.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Alfredo Ricardo Marques, pela amizade, discussões (política, Química, música, aquarismo, marcenaria) e acima de tudo pela orientação desde a iniciação científica.

Ao Prof. Fábio Simonelli, por todas as contribuições e pela amizade despendida durante todo o tempo de realização deste trabalho.

À Prof.^a Maria Aparecida F. César-Oliveira, pelas contribuições desde o exame de qualificação, pela amizade e apoio.

Ao Prof. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin, pelas oportunidades criadas e pela amizade.

Ao Prof. Alcindo A. dos Santos pela orientação desde a iniciação científica, amizade, companheirismo, e acima de tudo apoio no período em São Carlos.

Aos Professores Marcus Mandolesi Sá e Giuliano César Clososki pela participação na banca de defesa.

Ao Prof. Andersson Barison pela ajuda na realização dos espectros de RMN e pela amizade.

A todos os amigos que ajudaram, tomaram cerveja ou não fizeram nada!! Amigo é para essas coisas.

A todos os colegas que passaram pelo Laboratório de Síntese Orgânica.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFPR pelos anos de ensinamento e colaboração.

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica (O início de tudo)

A CAPES pela bolsa concedida.

Ao meu irmão Heitor e minha cunhada Adriana que suportam a minha bagunça, mas acima de tudo me dão muito apoio.

Por último, à minha querida namorada Alexandra Kozera, pelo carinho, apoio, compreensão e calma, em todos os momentos ruins, médios, bons e ótimos que passamos juntos.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE ESQUEMAS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMO	XIV
ABSTRACT	XVI
I. INTRODUÇÃO.....	1
I.1. ZINCO.....	1
I.2. COMPOSTOS ORGANO-ZINCO.....	1
I.2.1. ESTEQUIOMETRIAS DE ORGANO-ZINCO	5
I.2.1.1. MONO-ORGANOILZINCO HALOGENADO ($RZnX$).....	5
I.2.1.2. DIORGANOILZINCO (R_2Zn)	5
I.2.1.3. TRIORGANOILZINCATOS (R_XZn $X \geq 3$).....	6
I.2.2. ADIÇÃO CONJUGADA DE COMPOSTOS R_2Zn	6
I.3. OXAZOLINAS	8
I.3.1. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO.....	9
I.3.2. ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE 2-OXAZOLINAS	11
I.3.3. MECANISMO DE FORMAÇÃO DE ÂNIONS OXAZOLÍNICOS	13
I.4. ROLIPRAM	16
I.4.1. SÍNTESES DO ROLIPRAM.....	16
II. OBJETIVOS.....	19
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
III. 1. PREPARO DAS OXAZOLINAS.....	20
III. 1.1. MÉTODO DIRETO	20
III.1.2. MÉTODO INDIRETO	22
III.1.3. ANÁLISE DAS OXAZOLINAS.....	24
III.2 PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS.....	29
III.3. PREPARO DAS CHALCONAS	31
III.4. PREPARO DA CIANO-OLEFINA	31
III. 5. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ANION DE ZINCO (1b) À NITRO-OLEFINAS.	32
III. 6. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ANION DE ZINCO (1b) ÀS CHALCONAS (21) E (22).	37
III. 7. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO (1b) À CIANO-OLEFINA (23).	38
III. 8 ESTUDO DE ADIÇÃO DE OXAZOLINAS SUBSTITUIDAS.	39
III.9. ADIÇÃO DAS OXAZOLINAS QUIRAIS (8) E (9) AO NITROESTIRENO (11)..	48

III.10. ADIÇÃO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) A ALDEÍDOS.....	53
III.11. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO SOLVENTE NA REAÇÃO DE ADIÇÃO DA OXAZOLINA (3) NO NITROESTIRENO (11) E NO BENZALDEÍDO (40).....	55
III.12. ADIÇÃO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (1) AO (<i>R</i>)-2,3-O- ISOPROPILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (47) E AO (<i>R</i>)-2,3-O-CICLOEXILIDENO-D- GLICERALDEÍDO (49).....	56
III.13. PROPOSTA DE MODELO DE ADIÇÃO DO AZA-ENOLATO DE ZINCO (2B) E (3B) A NITRO-OLEFINA (11).....	60
III.14. SÍNTESE DO (\pm)-ROLIPRAM (51)	63
III.14.1- PROPOSTA SINTÉTICA.....	63
III.14.2. SÍNTESE DA NITRO-OLEFINA (54)	64
III.14.3. ADIÇÃO DO DIOXAZOLINIL-ZINCO A NITRO OLEFINA (52)	66
III.14.4. HIDRÓLISE DA NITRO-OXAZOLINA (55)	67
III.14.5. PREPARO DO (\pm)-ROLIPRAM (51)	68
IV. CONCLUSÃO.....	70
V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	71
V.1. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (1), (2), (3) E (10).....	73
V.2. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (4) E (7).....	75
V.3. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (5) E (8).....	76
V.4. PREPARO DA 2-METIL(FENIL-SULFINIL)-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (6)...	78
V.5. PREPARO DA (<i>R</i>)-2-METIL(4-METILFENIL-SULFINIL)-4,4-DIMETIL-2- OXAZOLINA (10).....	79
V.6 - MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS (11), (12), (16), (17) E (18).....	80
V.7 - MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS (13), (14) (15) E (19)	82
V.8 - PREPARO DA NITRO-OLEFINA (20)	85
V.9. PREPARO GERAL DE PREPARO DAS CHALCONAS (21) E (22).....	85
V.10. PREPARO DA CIANOOLEFINA (23).....	87
V.11. MÉTODO GERAL DE PREPARO DO REAGENTE DE ZINCO OXAZOLÍNICO	88
V.12. MÉTODO GERAL DE ADIÇÃO DO DIOXAZOLINILZINCO (1B) À NITRO- OLEFINAS, ALDEÍDOS, CHALCONAS E À CIANO-OLEFINA (23)	88
V.13. PREPARO DO ALDEÍDO (47)	102
V.14. PREPARO DO ALDEÍDO (49)	103
V.15 ADICÃO DE (1b) NO (<i>R</i>)-2,3-O-ISOPROPILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (47).	104

V.16. PROTEÇÃO DA ISOVANILINA (52) COM BROMETO DE CICLOPENTILA	105
V.17. PREPARO DA 3-CICLOPENTILOXI-4-METOXINITROESTIRENO (54).....	106
V.18. ADIÇÃO DO DIOXAZOLINILZINCO (1b) AO 3-CICLOPENTILOXI-4-METOXINITROESTIRENO (52).....	107
V.19. PREPARO DO NITROESTER (56).....	108
V.20. PREPARO DO (±)-ROLIPRAM (55).....	109
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110
VII. APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS	119

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral da adição de aza-enolatos oxazolínicos de zinco

Esquema 2. Rota sintética utilizada na síntese do (\pm)-Rolipram

Esquema 3. Reação de Reformatsky

Esquema 4. Reação de Blaise

Esquema 5. Reação de Simmons-Smith

Esquema 6. Síntese da fostriecina

Esquema 7. Síntese da (+)-cannabisativina

Esquema 8. Método de preparo de mono-organoilzinco halogenado

Esquema 9. Diferentes formas de preparo de diorganoilzinco

Esquema 10. Diferentes formas de preparo de organozincatos

Esquema 11. Adição conjugada de diorganilzinco

Esquema 12. Produtos de adição conjugada de dialquilzinco a nitro-olefinas.

Esquema 13. Formação de ânions oxazolínicos

Esquema 14. Método clássico de preparo de oxazolinas

Esquema 15. Método de Vorbruggen de preparo de oxazolinas

Esquema 16. Método de Barton de preparo de oxazolinas

Esquema 17. Formação de ânions oxazolínicos e sua adição a eletrófilos típicos.

Esquema 18. Adição de cupratos oxazolínicos a aceptores de Michael

Esquema 19. Primeira proposta mecanística de alquilação de ânions oxazolínicos

Esquema 20. Equilíbrio de conformações do ânion de lítio da tiazolina **A**

Esquema 21. Equilíbrio de conformações do ânion de lítio da cloro-oxazolina **B**

Esquema 22. Proposta de conformação **E** predominante para o ânion de lítio.

Esquema 23. Síntese do (-)-Rolipram realizada de Meyers

Esquema 24. Síntese do (+) e (-)-Rolipram realizada por Pombo-Villar

Esquema 25. Síntese do (-)-Rolipram realizada por Barnes.

Esquema 26. Método de preparo das oxazolinas (1), (2), (3) e (9)

Esquema 27. Mecanismo de formação de oxazolinas

Esquema 28. Método de preparo das oxazolinas (4) e (7)

Esquema 29. Método de preparo das oxazolinas (5) e (8)

Esquema 30. Método de preparo da oxazolina (6)

Esquema 31. Método de preparo da oxazolina (10)

Esquema 32. Método geral de preparo de nitro-olefinas

Esquema 33. Síntese das enonas (21) e (22).

Esquema 34. Método de preparo da ciano-olefina (23)

Esquema 35. Método de formação do dioxazolinil-zinco (1b).

Esquema 36. Adição do dioxazolinil-zinco (1b) ao nitroestireno (11)

Esquema 37. Adições do dioxazolinil-zinco (1b) a diferentes nitro-olefinas

Esquema 38. Adição as enonas (29) e (30).

Esquema 39. Adição do (1b) a ciano-olefina (23).

Esquema 40. Adição de oxazolinas substituídas ao nitroestireno (11)

Esquema 41. Hidrólise da nitro-oxazolina (32)

Esquema 42. Reação de adição da oxazolina (8) com o nitroestireno (11)

Esquema 43. Reação de adição da oxazolina (10) com o nitroestireno (11)

Esquema 44. Adição da oxazolina (2) ao benzaldeído (40)

Esquema 45. Adição da oxazolina (2) aos aldeídos (42) e (43)

Esquema 46. Método de preparo do aldeído (47)

Esquema 47. Adição da oxazolina (1) ao aldeído (47)

Esquema 48. Método de preparo do aldeído (49)

Esquema 49. Adição da oxazolina (1) ao aldeído (49)

Esquema 50: Análise retrossintética de obtenção do (±)-rolipram (51)

Esquema 51. Rota sintética proposta para o preparo do (±)-rolipram (51)

Esquema 52. Preparo da nitro-olefina (54)

Esquema 53. Reação de adição da (1) a nitro-olefina (54)

Esquema 54. Hidrólise da nitro-oxazolina (**55**).

Esquema 55. Redução do nitro-éster (**56**)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistemas 2, 3 e 4-oxazolínicos

Figura 2. Estrutura do Rolipram

Figura 3. Porção do espectro de ^1H RMN da oxazolina (**6**)

Figura 4. Acoplamentos observados para os hidrogênios α C=N

Figura 5. Espectro de ^1H RMN da oxazolina (**10**)

Figura 6. Porção do espectro de ^1H RMN da ciano-olefina (**23**)

Figura 7. Espectro de ^1H RMN do composto (**24**)

Figura 8. Alguns dados espectroscópicos da nitro-oxazolina (**24**)

Figura 9. Porção do espectro de ^1H RMN do composto (**32**)

Figura 10. Porção do espectro de ^1H RMN do bruto reacional do composto (**36**)

Figura 11. Deconvolução do espectro de ^1H RMN do bruto reacional do composto (**36**)

Figura 12. Deconvolução do espectro de ^1H RMN do bruto reacional do composto (**38**)

Figura 13. Geometria dos aza-enolatos (**2b**) e (**3b**)

Figura 14. Modelo para a aproximação do aza-enolato.

Figura 15. Estado de transição proposto

Figura 16. Porção do espectro de ^1H -RMN, do nitro-olefina (**54**)

Figura 17. Espectro de ^1H -RMN, do nitro-oxazolina (**55**)

Figura 18. Espectro de ^1H -RMN do (\pm)-rolipram (**51**).

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Adição de diferentes cupratos oxazolínicos a cicloexenona.

Tabela 2. Adição do cianocuprato oxazolínico a diferentes nitro-olefinas.

Tabela 3. Oxazolinas sintetizadas

Tabela 4. Deslocamentos químicos dos hidrogênios das oxazolinas (1-5)

Tabela 5. Delocamentos químicos de ^1H RMN da oxazolina (6)

Tabela 6. Deslocamento químico dos hidrogênios α C=N para as oxazolinas (1-10)

Tabela 7. Nitro-olefinas sintetizadas.

Tabela 8. Dados de ^1H RMN do composto (37)

Tabela 9. Dados de ^1H RMN do composto (33)

Tabela 10. Dados de ^1H RMN do composto (34)

Tabela 11. Dados de ^1H RMN do composto (35)

Tabela 12. Dados de ^1H RMN do composto (36)

Tabela 13. Análise elementar do composto (38)

Tabela 14. Dados espectroscópicos do composto (38 X)

Tabela 15. Dados de ^1H RMN do composto (39).

Tabela 16. Análise elementar do composto (39)

Tabela 17. Diferentes condições de adição da oxazolina (2) ao benzaldeído (40)

Tabela 18. Variação do solvente na reação de adição da oxazolina (3) ao nitroestireno (11)

Tabela 19. Variação do solvente na reação de adição da oxazolina (3) ao benzaldeído (40)

Tabela 20. Dados espectroscópicos do composto (48)

Tabela 21. Resultados de seletividade observados

LISTA DE ABREVIATURAS

^{13}C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
^{15}N RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Nitrogênio 15
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
CG	Cromatografia Gasosa
COSY	Correlation Spectroscopy
Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento Química
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
dddd	Duplo duplo duplo dubleto
ddq	Duplo duplo quarteto
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimetil Formamida
DMSO	Dimetil Sulfóxido
dq	Duplo quarteto
E. M.	Espectrometria de Massas
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IV	Infra Vermelho
J	Constante de Acoplamento
LDA	N,N-diisopropilamideto de lítio
M	Metal
m	Multiplete
MHz	Mega Hertz
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil Lítio
NMP	N-Metilpirrolidona
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
Ph	Fenil
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto

R_2Zn	Diorganoilzinco
R_3ZnX	Triorganoilzincato
$RZnX$	Mono-organoilzinco Halogenado
S	Singleto
T	Tripleto
td	Triplo duplete
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
$[\alpha]_D$	Rotação ótica específica

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA**Artigos publicados**

BERGMANN, J. ; VILLAR, J. A. F. P. ; FLORES, M. F. ; ZARBIN, P. H. G. . Synthesis of pheromones: Highlights from 2005-2007. *Current Organic Chemistry*, v. 13, p. 683-719, 2009.

ZARBIN, P. H. G. ; VILLAR, J. A. F. P. ; MARCHI, I. ; BERGMANN, J. ; OLIVEIRA, A. R. M. . Synthesis of pheromones: Highlights from 2002-2004. *Current Organic Chemistry*, v. 13, p. 299-338, 2009.

SILVA, S. L.; CALGAROTTO, A. K. ; MASO, V; DAMICO, D. C. S.; BALDASSO, P. A.; VEBER, C. L.; VILLAR, J. A. F. P.; Oliveira, A. R. M.; OLIVEIRA, K. M. T.; COMAR Jr, M.; MARANGONI, S.. Molecular modeling and inhibition of phospholipase A2 by polyhydroxy phenolic compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 312-321, 2009.

VILLAR, J. A. F. P.; LIMA, F. T. D.; VEBER, C. L.; Oliveira, A. R. M. ; CALGAROTTO, A. K. ; MARANGONI, S.; SILVA, S. L.. Synthesis and evaluation of nitrostyrene derivatives compounds, new snake venom phospholipase A2 inhibitors. *Toxicon*, v. 51, p. 1467-1478, 2008.

SILVA, S. L.; COMAR Jr, M.; OLIVEIRA, K. M. T.; CHAAR, J. S.; BEZERRA, E. R. M. ; CALGAROTTO, A. K. ; BALDASSO, P. A.; VEBER, C. L.; VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.; MARANGONI, S. Molecular modelling of the inhibition of enzyme PLA2 from snake venom by dipyrone and 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone.. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 108, p. 2576-2585, 2008.

OLIVEIRA, A. R. M.; VILLAR, J. A. F. P.; SIMONELLI, F.; GARIANI, R. A.; WOSCH, C. L.; ZARBIN, P. H. G. Conjugated addition of bis(oxazolinyl)zinc to substituted 2-nitrovinyl benzenes: an alternative synthesis of (±)-Rolipram. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 1507-1509, 2007.

ZARBIN, P. H. G.; VILLAR, J. A. F. P.; CORREA, A. G. Insect Pheromone Synthesis in Brazil: an Overview. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 18, p. 1100-1124, 2007.

Oliveira, A. R. M.; ZARBIN, P. H. G.; VILLAR, J. A. F. P.; DELAY JR, O. ; SIMONELLI, F. An easy and versatile approach to the synthesis of chiral pheromone lactones via 4,4-dimethyl-2-oxazoline derivatives. Tetrahedron Letters.. Tetrahedron Letters, v. 40, p. 7399-7400, 2004.

Resumos publicados em anais de congressos

VILLAR, J. A. F. P. SZCZERBOWSKI, D. OLIVEIRA, A. R. M. Adição estereosseletiva de ânions oxazolinícos a aldeídos quirais. XVI Encontro de Química da Região Sul, 2008, Blumenau - Sc. Livro de Resumos do XVI Encontro de Química da Região Sul, 2008.

BEZERRA, E. R. M.; LIMA, F. T. D.; VEBER, C. L.; VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.; CHAAR, J. S.; COMAR Jr, M.; OLIVEIRA, K. M. T.; MARANGONI, S.; SILVA, S. L. Molecular modeling of the inhibition of phospholipase A2 by polyhydroxy phenolic compounds. XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), 2007, Poços de Caldas - Mg. XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), 2007. p. 320-320.

SILVA, S. L; CALGAROTTO, A. K.; MASO, V; VEBER, C. L.; VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.; CHAAR, J. S.; COMAR Jr, M.; OLIVEIRA, K. M. T.; MARANGONI, S. Inhibition of enzymatic activity of PLA2 from C. Adamanteus venom by dipyrone and 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone. Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2007, Poços de Caldas - Mg. Livro de Resumos, 2007. p. 42.

VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.. Adição Conjugada de di(oxazolinil)zinco a nitroolefinas aromáticas.. 28ª. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas. Livro de resumos, 2005.

VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.. Adição Conjugada de di(oxazolinil)zinco a nitroolefinas aromáticas e síntese do (+/-)-Rolipram. XIII Encontro de Química da Região Sul, 2005, Florianópolis. Livro de Resumos, 2005.

VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.; DELAY JR, O. ; ZARBIN, P. H. G.; SANTOS, A. A. Uma Abordagem geral para a Síntese Enantiosseletiva de γ e δ lactonas. 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Congresso LatinoAmericano de Química, 2004, Salvador. Livro de resumos, 2004.

VILLAR, J. A. F. P. Estudo de Ânions Oxazolínicos e de Oxazolinas Acetilênicas. 11º Evento de Iniciação Científica, 2003, Curitiba. Livro de Resumos, 2003.

VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.. Síntese da (2*R*,5*S*)-2-metil-5-hexanolida, feromônio sexual da abelha carpinteira (*xylocopa hirutissima*). 10º Evento de Iniciação Científica - EVINCI, 2002, Curitiba. Anais do X Evento de Iniciação Científica - EVINCI, 2002. p. 20-20.

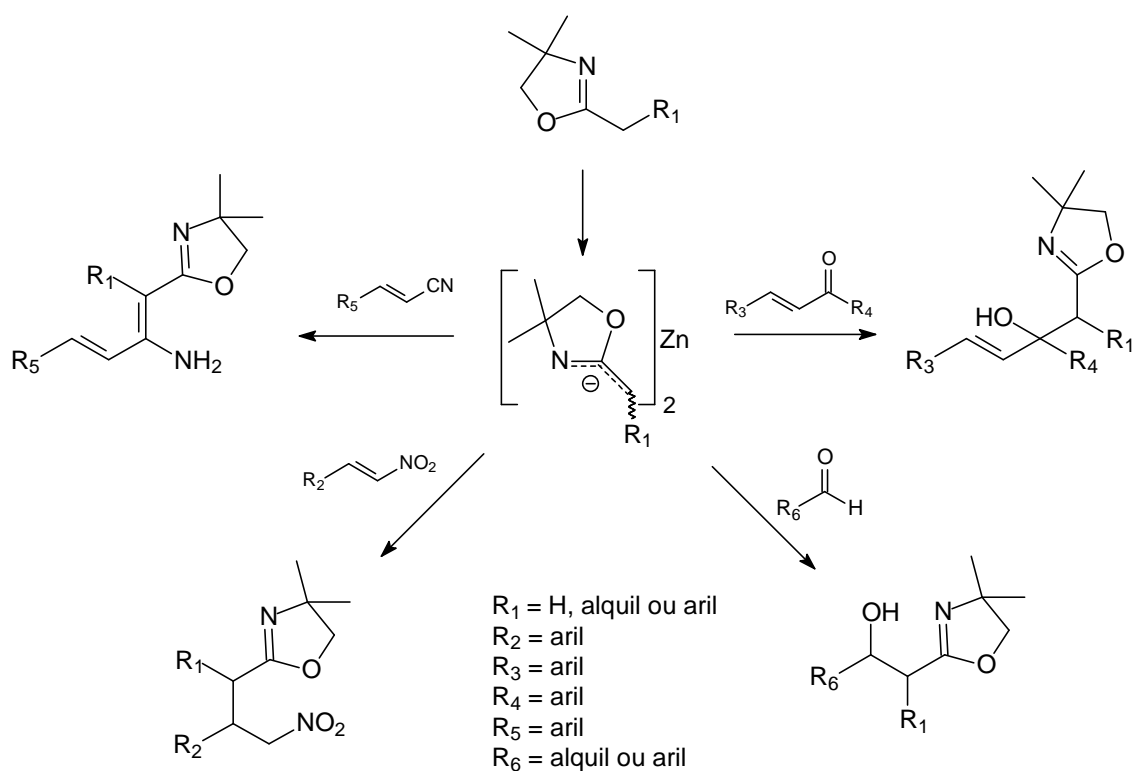
VILLAR, J. A. F. P.; SANTOS, A. A.; SIMONELLI, F.; OLIVEIRA, A. R. M.; MARQUES, F. A.; DELAY JR, O. ; ZARBIN, P. H. G. Enantioselective synthesis of γ and δ lactones employing 2-oxazolines. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2001, Curitiba. Abstracts Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2001. p. 182-182.

VILLAR, J. A. F. P.; OLIVEIRA, A. R. M.; DELAY JR, O. ; ZARBIN, P. H. G.; SANTOS, A. A. Enantioselective synthesis of γ and δ lactones employing 2-oxazolines. IX Encontro de Química da Região Sul, 2001, Londrina - Pr. Livro de Resumos do IX Encontro de Química da Região Sul, 2001.

RESUMO

Neste trabalho são apresentados os resultados obtidos no estudo da adição de aza-enolatos de zinco a nitro-olefinas, enonas, ciano-olefinas e aldeídos, bem como a sua aplicação sintética.

Na primeira parte do trabalho foram investigadas as reações entre reagentes de zinco derivados de 2-oxazolinas funcionalizadas com diferentes eletrófilos. Foram observadas a regio e estereosseletividade da transferência do radical oxazolínico (Esquema 1).

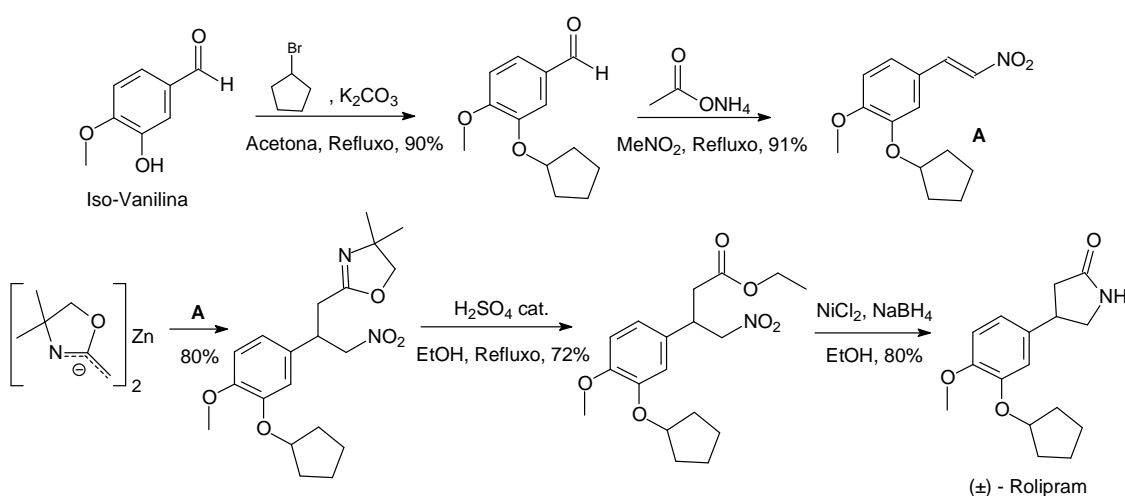


Esquema 1. Esquema geral da adição de aza-enolatos oxazolínicos de zinco

As adições dos reagentes de zinco oxazolínicos forneceram produtos de adição (1,4) em todos os casos onde se utilizou nitro-olefinas, em bons rendimentos. Entretanto nos casos onde foram utilizados enonas ou ciano-olefinas foram

observados apenas produtos de adição (1,2). Quando foram utilizados aldeídos, foi observado apenas a diastereosseletividade da adição.

Na segunda parte do trabalho foi realizada a síntese do fármaco (±)-Rolipram (Esquema 2), composto utilizado como inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE 4), sendo esta enzima, a principal reguladora de adenosina-3,5-monofosfato cíclica (cAMP) em processos inflamatórios.



Esquema 2. Rota sintética utilizada na síntese do (±)-Rolipram

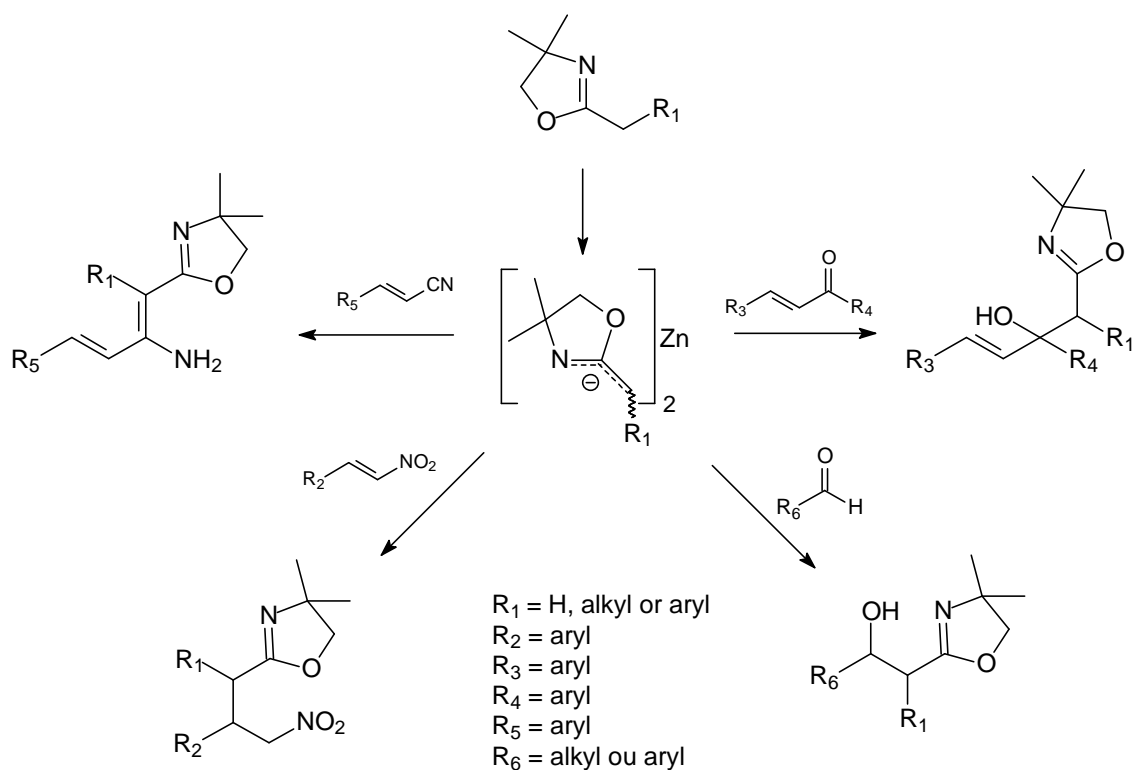
Na etapa chave, a adição do reagente de zinco a nitro-olefina **A** foi realizada com sucesso e o produto foi obtido em 80% de rendimento. As demais etapas também foram realizadas com rendimentos satisfatórios, sendo assim possível a obtenção do fármaco (±)-Rolipram em 5 etapas e rendimento global de 37%.

Em geral, a utilização de reagentes de zinco oxazolinícos em reações de adição a nitro-olefinas e aldeídos permitiu a obtenção de compostos poli-funcionalizados em ótimos rendimentos químicos e com boa estereosseletividade.

ABSTRACT

In this work we described the study of addition of zinc aza-enolates to nitro-alkenes, enones, cyano-alkenes and aldehydes, as well the application of this methodology in the synthesis of bioactive compound.

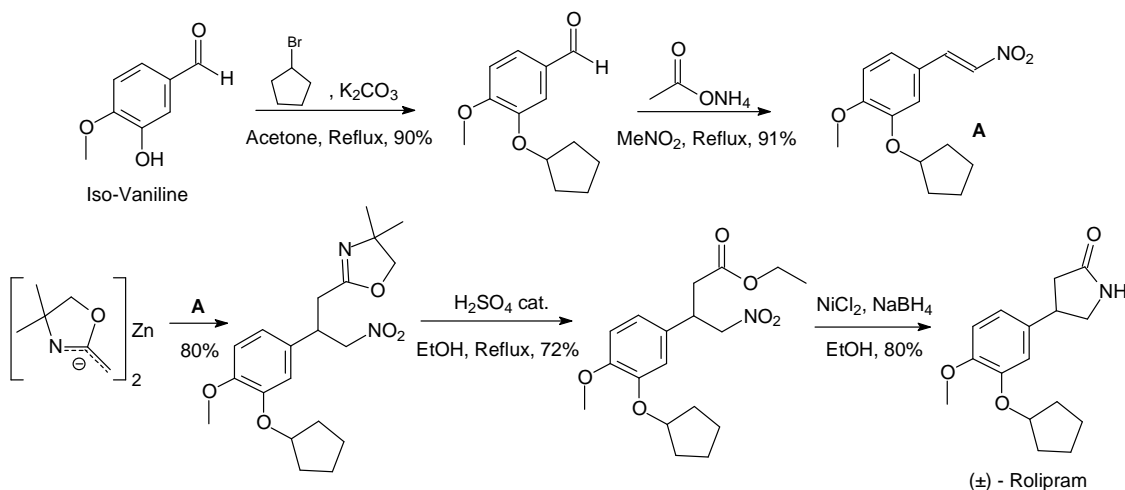
In the first part of this work the reactivity of the organozinc compounds prepared from functionalized 2-oxazolines was investigated (Scheme 1).



Scheme 1. General scheme for the addition of the oxazolinil zinc aza-enolates

When nitro-alkenes were employed as substrates, the addition of these organozinc compounds produced the corresponding 1,4 adducts in good yields. However, when enones or cyano-alkenes were employed only 1,2 products were obtained. When aldehydes were employed, moderated to good results in the stereoselectivity were observed.

In the second part of this work, this methodology was successfully applied to the synthesis of (±)-Rolipram (Scheme 2), which is an inhibitor of (PDE)-IV, a cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-specific phosphodiesterase in inflammatory process.



Scheme 2. Rote employed in the synthesis of (±)-Rolipram.

The addition of the zinc reagent to nitro-alkene afforded the nitro-oxazoline in 80% yield in the key step. The additional steps were performed in good yield and the (±)-Rolipram was obtained in 5 steps and 37% global yield.

The use of oxazolinil zinc reagents in addition reactions allow the synthesis of multi-functionalized compounds in excellent yields and with good chemical stereoselectivity.

I. INTRODUÇÃO

I.1. ZINCO

O zinco é um elemento do grupo 12 da Tabela Periódica, possui número atômico 30, os elétrons mais externos possuem configuração eletrônica $3d^{10} 4s^2$ e está disposto no mesmo grupo dos elementos Cd e Hg. Este elemento existe na crosta terrestre em uma proporção de 70 ppm, similar ao Cr (100 ppm) e ao Ni (80 ppm) e é produzido a partir do minério de esfalerita (ZnS), que também é conhecida como “blenda”¹.

Zinco metálico finamente dividido (zinco ativado), devido a sua grande área superficial, é altamente reativo. Em reações de inserção com haletos, a velocidade de formação do reagente de zinco está diretamente ligada a esta propriedade.

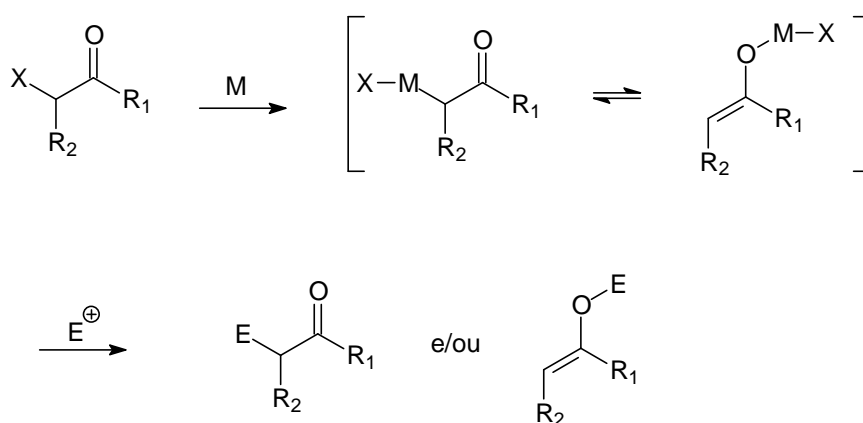
Diversos métodos para o preparo de zinco ativado são encontrados na literatura. O zinco de Rieke^{2, 3} é o mais importante reagente de zinco encontrado comercialmente, e é produzido pela redução de $ZnCl_2$ com potássio. Ainda é possível ser preparado *in situ* pela redução de cloreto de zinco com naftaleneto de lítio em THF. Em reações de Reformatsky o uso de ultrassom promove um aumento da velocidade da reação⁴. O zinco em pó comercial geralmente é ativado com 1,2-dibromoetano (4-5 mol%)^{5, 6} e clorotrimetilsilano (1 mol %)⁵⁻⁷.

I.2. COMPOSTOS ORGANO-ZINCO

Compostos organo-zinco (R_2Zn e $RZnX$) foram os primeiros compostos organometálicos preparados⁸. Em 1849, Frankland descobriu que a reação entre iodeto de etila e zinco metálico com aquecimento, produzia dietilzinco⁹. A partir desta descoberta vários estudos foram realizados, principalmente envolvendo a adição do

dietilzinco a eletrófilos carbonilados, tais como cloreto de ácidos¹⁰, aldeídos, cetonas¹¹,¹², ou ésteres¹³.

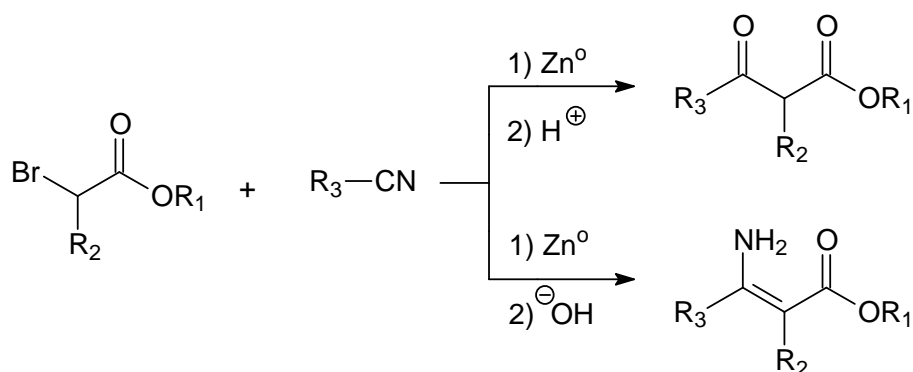
Em 1887, Reformatsky publicou a reação entre um α -haloacetato e um aldeído ou cetona mediada por zinco metálico. Em geral a reação de Reformatsky pode ser dita como a reação de qualquer enolato, formado por uma adição oxidativa em um metal, sal metálico ou um complexo na ligação halogênio-carbono, ativada por um grupo carbonila na posição vicinal, seguido pela reação deste enolato com um eletrófilo apropriado¹⁴ (Esquema 3).



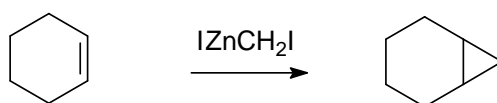
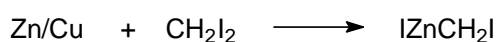
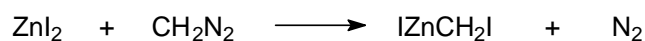
Esquema 3. Reação de Reformatsky

Um problema envolvendo a reação de Reformatsky é o preparo do composto organo-zinco, pois requer atenção especial no modo de preparo do zinco (zinco ativado)¹⁵.

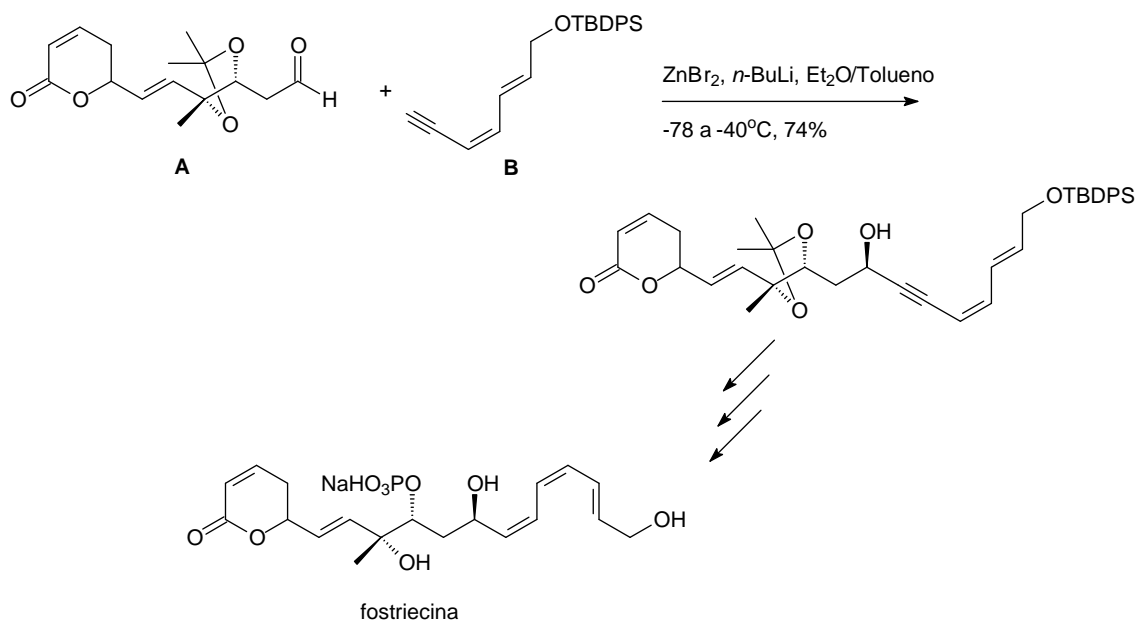
Uma variação da reação de Reformatsky é reação de Blaise, descoberta em 1901. O enolato de zinco de um α -bromo acetato na presença de uma nitrila leva a formação de um β -ceto-éster em condições ácidas ou ainda em condições básicas produz um β -amino ester α,β -insaturado (Esquema 4)¹⁶.

**Esquema 4.** Reação de Blaise

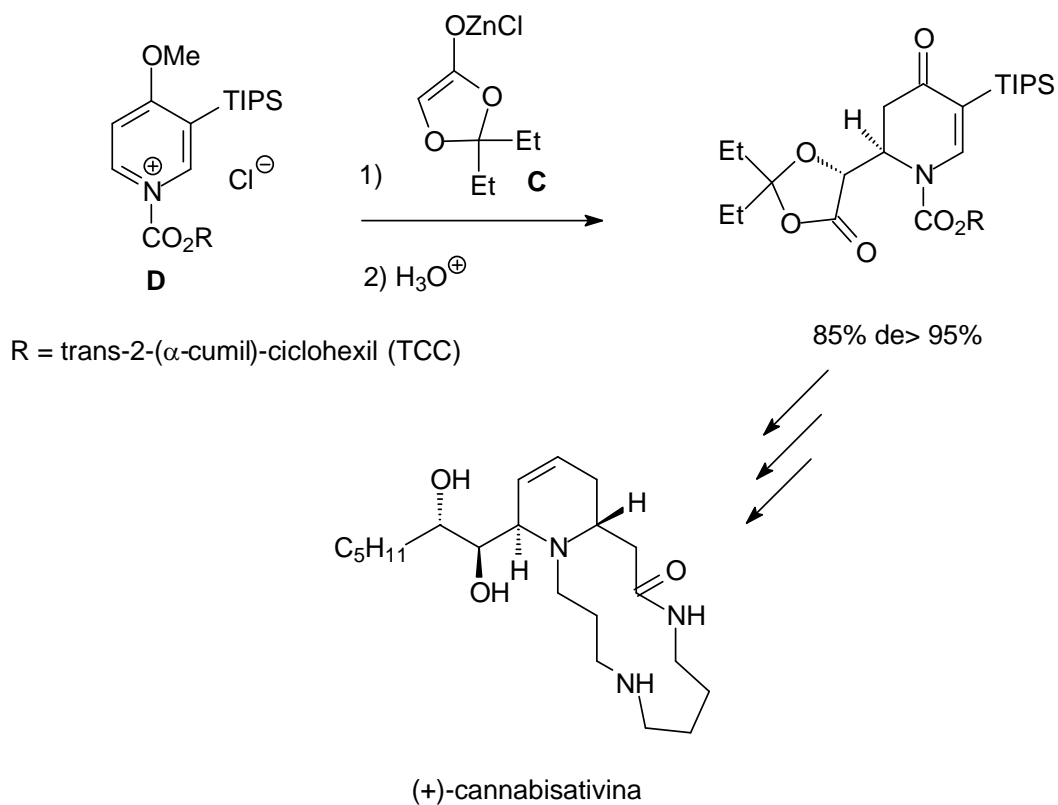
Reações de ciclopropanação utilizando compostos organo-zinco são realizadas utilizando reagentes de Simmons-Smith¹⁷. O reagente de Simmons-Smith (IZnCH_2I)¹⁸ é um carbenóide preparado *in situ* por duas maneiras distintas. Na primeira ocorre a reação entre diazometano e ZnI_2 e na segunda ocorre a reação entre iodeto de metileno e zinco ativado (Zn/Cu 10%). A reação entre um carbenóide e um alqueno leva a formação de um anel de três membros¹⁹ (Esquema 5).

**Esquema 5.** Reação de Simmons-Smith

Reagentes de zinco são intermediários importantes na síntese de produtos naturais. Na síntese da fostriecina, o alquino **B** foi adicionado via seu reagente de zinco ao aldeído **A**, com um bom rendimento e alta diastereosseletividade²⁰ (Esquema 6).

**Esquema 6.** Síntese da fostriecina

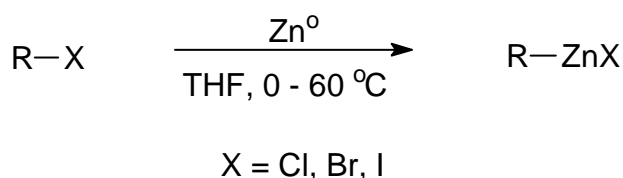
A adição estereosseletiva do enolato de zinco **C** ao sal de piridina quiral **D** produz o intermediário importante para síntese total da (+)-cannabisativina²¹ (Esquema 7).

**Esquema 7.** Síntese da (+)-cannabisativina

I.2.1. ESTEQUIOMETRIAS DE ORGANO-ZINCO

I.2.1.1. MONO-ORGANOILZINCO HALOGENADO (RZnX)²²

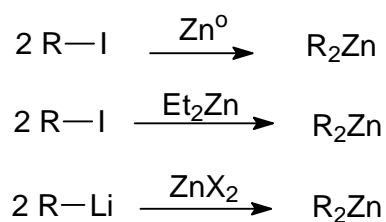
Compostos mono-organoilzincos halogenados são preparados pela inserção direta de zinco metálico em haletos de alquila. Este método permite o preparo de reagentes polifuncionais halogenados de zinco. Com haletos primários, a reação de inserção é usualmente preparada pela adição de solução concentrada (3 mol/L) do haleto de alquila em THF a uma suspensão de pó de zinco em THF à 40°C. Haletos secundários reagem com zinco à 25°C, enquanto haletos benzílicos e alílicos reagem à 0°C (Esquema 8).



Esquema 8. Método de preparo de mono-organoilzincos halogenados

I.2.1.2. DIORGANOILZINCO (R₂Zn)²²

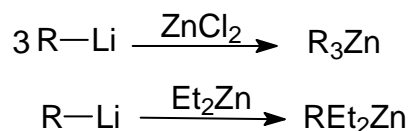
Compostos diorgano-zinco (R₂Zn) são mais reativos que os compostos organo-zinco halogenados e permitem reações de transmetalização. Estes reagentes são muito importantes na adição de dialquilzincos assimétrica à aldeídos e no preparo de álcoois secundários com alta enantiosseletividade. (Esquema 9).



Esquema 9. Diferentes formas de preparo de diorganoilzincos

I.2.1.3. TRIORGANOILZINCATOS (R_xZn $x \geq 3$)²²

Os organo-zincatos são espécies de zinco contendo três ou mais radicais orgânicos e são geralmente mais reativas do que compostos diorgano-zinco. Os organo-zincatos são preparados por reação de um composto alquilítio (3 eq.), com cloreto de zinco, ou por tratamento de dialquilzincos com um composto alquilítio (1 eq.), em éter ou THF (Esquema 10).



Esquema 10. Diferentes formas de preparo de organo-zincatos

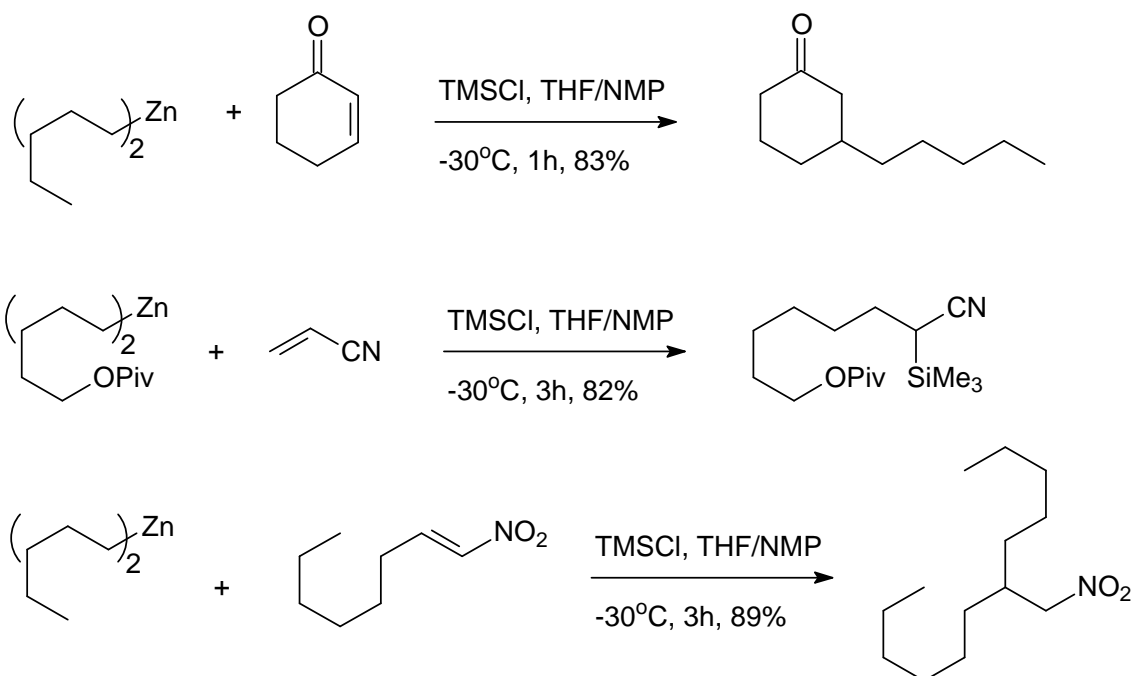
I.2.2. ADIÇÃO CONJUGADA DE COMPOSTOS R_2Zn

Adição conjugada²³ de compostos R_2Zn à aceptores de Michael tem sido um objeto de grande investigação²⁴. A adição de dietilzincos a enonas²⁵ e nitro-olefinas²⁶ são os casos mais clássicos encontrados na literatura. Para esta classe de reações

são geralmente usados reagentes de cobre, em quantidades catalíticas ou equimolares.

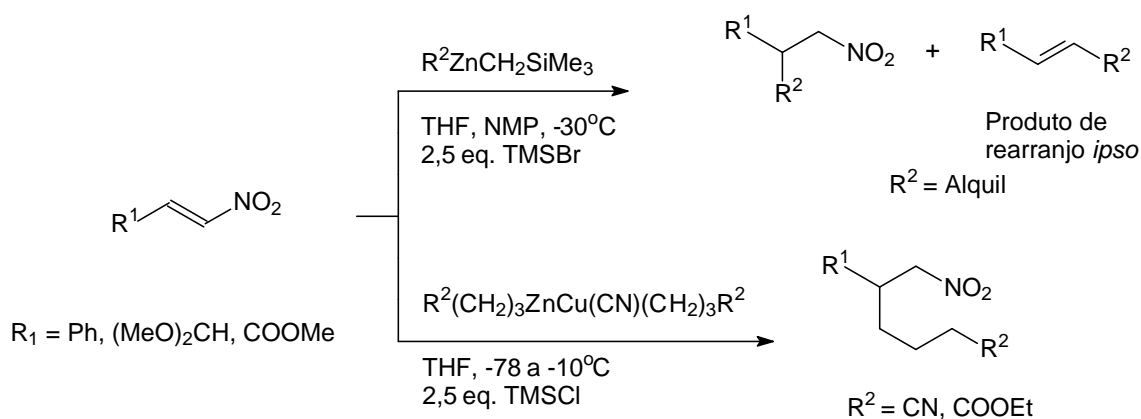
Muitos artigos enfatizam esta adição empregando os mais variados auxiliares quirais com excelentes excessos enantioméricos, tanto em sistemas conjugados como em compostos carbonílicos²⁴. É importante ressaltar que a adição de dietilzinco a compostos carbonílicos ocorre lentamente, exigindo tempos reacionais elevados e às vezes dias para total conversão do material de partida²⁷. Já em sistemas conjugados a reatividade do dietilzinco ou não é suficiente para a transferência do radical etila ou a reação ocorre lentamente²⁸.

Knochel em 1996 demonstrou a possibilidade de adição de compostos R_2Zn a enonas, ciano-olefinas e nitro-olefinas sem uso de sais de cobre²⁸. Neste estudo os autores mencionam que o uso do co-solvente NMP (*N*-metilpirrolidona) seja o responsável pelo sucesso da reação devido a formação da espécie mais reativa $RZn(NMP)^+ R_3Zn^-$ (Esquema 11).



Esquema 11. Adição conjugada de compostos R_2Zn

Rimkus em 2002 fez um estudo de adição de zinco R_2Zn a nitro-olefinas e observou que a adição ocorre em bons rendimentos quando é realizada catalisada por sais de cobre²⁹. Entretanto quando não foi utilizado sais de cobre, e sim NMP, de acordo com o protocolo de Knoche²⁸, ocorre a formação do produto de rearranjo *ipso* (Esquema 12).



Esquema 12. Produtos de adição conjugada de dialquilzinco a nitro-olefinas.

Outros estudos mostram a habilidade de adição de compostos organo-zinco a sistemas α,β -insaturados utilizando quantidades catalíticas de sais de cobre, ou ainda quantidades equimolares de sais de magnésio³⁰, zinco³¹ ou alumínio³².

I.3. OXAZOLINAS

Oxazolinás são compostos heterocíclicos de cinco membros contendo uma ligação dupla. A posição da insaturação pode variar, sendo possível à existência de três diferentes sistemas oxazolínicos (Figura 1).

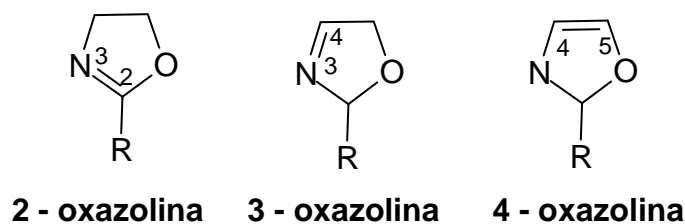
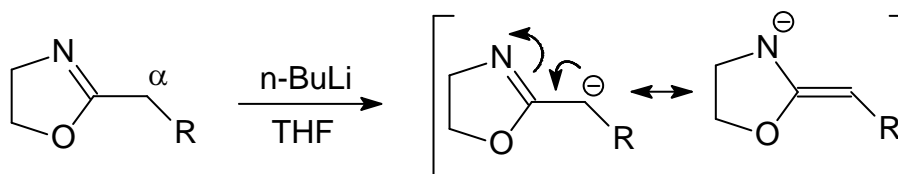


Figura 1. Sistemas 2, 3 e 4 - oxazolínicos

Um dos primeiros artigos de revisão publicados sobre as oxazolinas enfatiza a utilização industrial destes sistemas como aditivos de gasolina e óleos lubrificantes, inibidores de corrosão na indústria têxtil, farmacêutica e fotográfica, entre outras aplicações^{33, 34}.

2-Oxazolinas foram primeiramente utilizadas com função de proteção de ácidos carboxílicos³⁴, uma vez que este sistema é relativamente inerte.

Os hidrogênios localizados no carbono α ou na posição 2 de oxazolinas 2-substituídas são quimicamente ativos e podem ser prontamente substituídos por outros grupos³⁴. (Esquema 13).

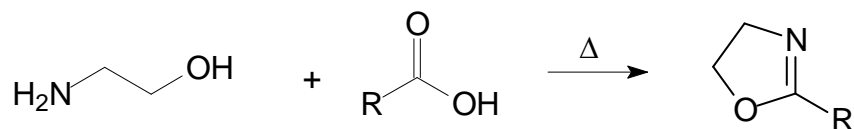


Esquema 13. Formação de ânions oxazolínicos

1.3.1. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

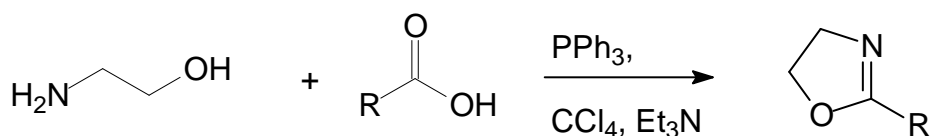
As 2-oxazolinas podem ser preparadas utilizando diversas metodologias³³. O método clássico e mais comum é a ciclodesidratação de um ácido carboxílico com um β -amino-álcool sob condições de aquecimento, remoção de água azeotropicamente ou

utilizando um agente desidratante (Esquema 14). A limitação deste método está ligada a formação de oxazolinas voláteis, ou a presença de grupos funcionais sensíveis termicamente.



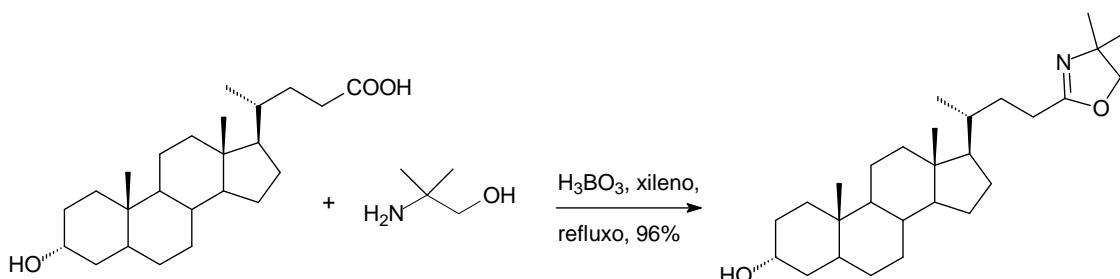
Esquema 14. Método clássico de preparo de oxazolinas

Um método versátil e com baixa barreira de energia foi desenvolvido por Vorbruggen³⁵ utilizando um método modificado da reação de Appel³⁶ (Esquema 15).



Esquema 15. Método de Vorbruggen de preparo de oxazolinas

Em 1985 Barton descreveu um método utilizando H_3BO_3 catalítico para promover a formação do anel oxazolinico para a proteção de esteróides³⁷ (Esquema 16).

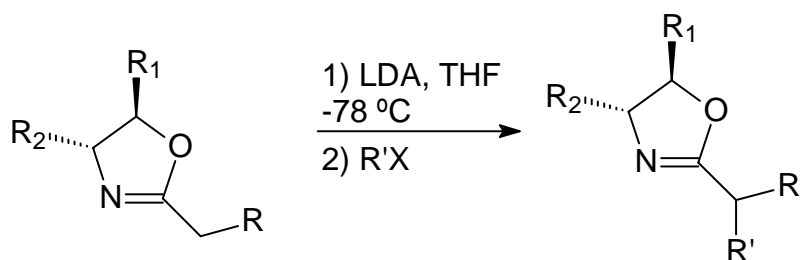


Esquema 16. Método de Barton de preparo de oxazolinas

I.3.2. ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE 2-OXAZOLINAS

A primeira alquilação empregando oxazolininas foi desenvolvida por Meyers e colaboradores e data de 1974³⁸.

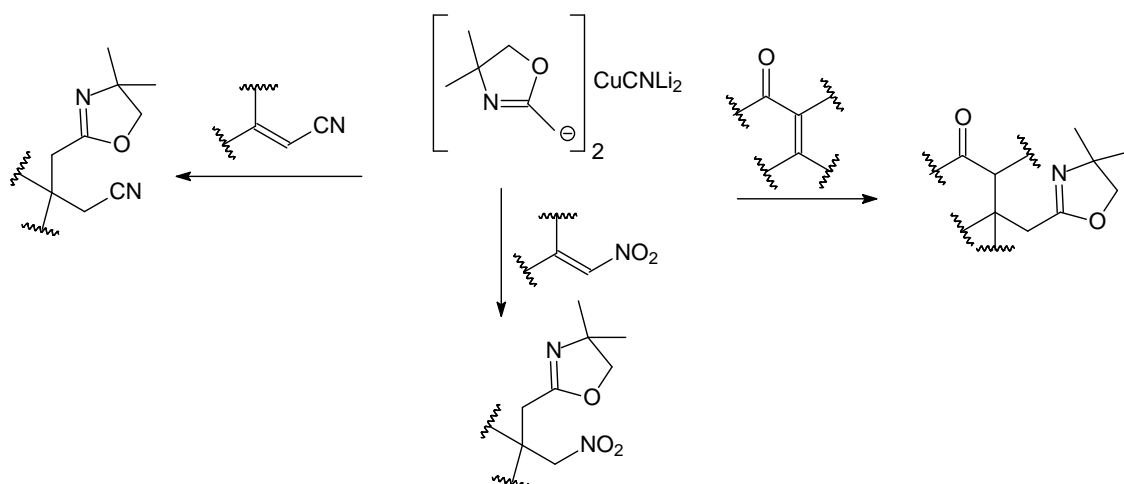
No processo de alquilação, a metalação foi efetuada com LDA seguida de reação com eletrófilos típicos³⁹ (Esquema 17).



Esquema 17. Formação de ânions oxazolínicos e sua adição a eletrófilos típicos

Meyers desenvolveu várias aplicações de 2-oxazolininas. Contudo, o autor explorou fortemente a abertura de epóxidos⁴⁰ e substituições nucleofílicas³⁹ utilizando apenas sais de lítio, não explorando a transmetalração com outros sais de metais de transição. Porém, as observações mecanísticas foram suas maiores contribuições para a química de 2-oxazolininas.

Recentemente, em nosso grupo, foi desenvolvido a química de cupratos oxazolínicos. Nestes trabalhos a reatividade dos derivados de lítio foi mudada drasticamente, sendo assim possível preparar e adicionar cupratos oxazolínicos derivados de 2-oxazolininas a diferentes eletrófilos não explorados por Meyers (Esquema 18).



Esquema 18. Adição de cupratos oxazolínicos a aceptores de Michael

Dentre esses aceptores de Michael, foram feitas adições em enonas⁴¹, nitro-olefinas⁴², e nitrilas α,β -insaturadas⁴³.

Os resultados obtidos na adição de diferentes cupratos oxazolínicos à cicloexenona⁴¹ forneceram produtos de adição (1,2) e (1,4) (Tabela 1). O melhor resultado observado foi para a adição do ciano-cuprato de estequiometria $R_2Cu(CN)Li_2$. Este mesmo reagente foi utilizado em adições com nitro-olefinas e resultou na formação de produtos de adição (1,4) em bons rendimentos⁴² (Tabela 2).

Tabela 1. Adição de diferentes cupratos oxazolínicos a cicloexenona.

Cuprato	Enona	Produto	Rendimento (%)
RCu	Cicloexenona	Adição (1,2)	60
R_2CuLi	Cicloexenona	Adição (1,2)	30
		Adição (1,4)	50
R_3CuLi_2	Cicloexenona	Adição (1,4)	44
R_3Cu_2Li	Cicloexenona	Não reage	-
$R_5Cu_3Li_2$	Cicloexenona	Não reage	-
$R_2Cu(CN)Li_2$	Cicloexenona	Adição (1,4)	60
		Adição (1,2)	20

Tabela 2. Adição do ciano-cuprato oxazolínico a diferentes nitro-olefinas.

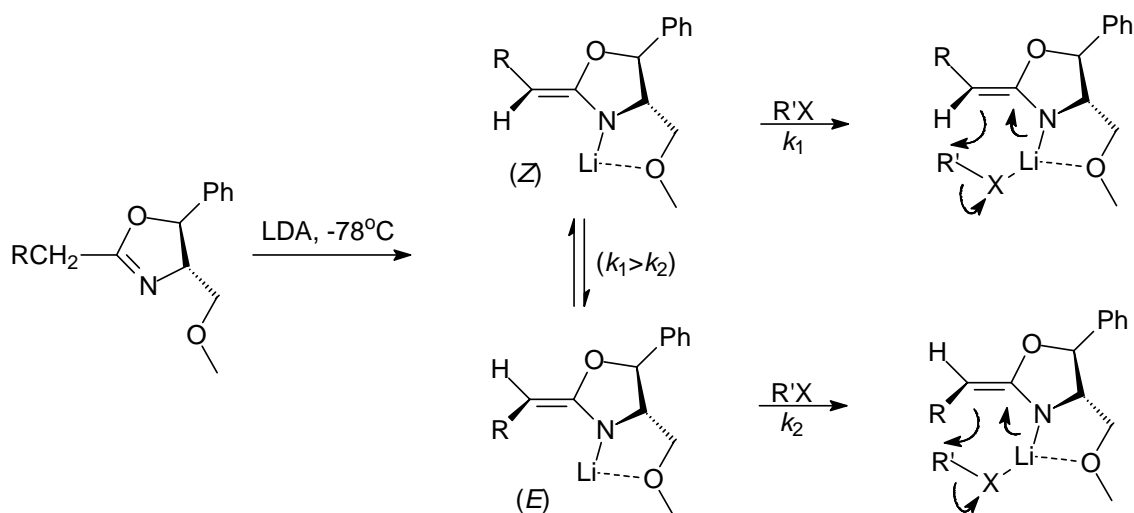
Cuprato	Nitro-olefina	Rendimento. (%)
$R_2Cu(CN)Li_2$	nitroestireno	85
$R_2Cu(CN)Li_2$	p-cloro-nitroestireno	76
$R_2Cu(CN)Li_2$	nitro-furfuril	60

Mais recentemente Wosch estudou a adição de sistemas oxazolínicos a enonas, testando diferentes estequiometrias de organometálicos derivados de zinco⁴⁴.

O desenvolvimento destas metodologias permitiu novas aplicações do ânion oxazolínico, principalmente na síntese de uma série de compostos, entre os quais aminoácidos, aminas, lactonas e lactamas, sendo vários deles com atividade biológica.

I.3.3. MECANISMO DE FORMAÇÃO DE ÂNIONS OXAZOLÍNICOS

Poucos estudos são mencionados na literatura abordando a análise de compostos organometálicos gerados *in-situ*, devido à baixa estabilidade térmica e grande sensibilidade à umidade. O primeiro estudo envolvendo a estereoquímica da metalação e da alquilação de oxazolinas foi realizado por Meyers e colaboradores em 1976. Neste estudo, Meyers propôs que a abstração do próton α leva a formação de uma mistura termodinâmica dos dois isômeros de lítio, os quais são capazes de interconversão⁴⁵. Estes resultados estão baseados em algumas observações experimentais, tais como: 1) Não existe dependência da temperatura na etapa de desprotonação na pureza ótica do produto obtido. 2) Existe um aumento da pureza ótica com a diminuição da temperatura na etapa de adição do eletrófilo, ocorrendo o aumento de $k_1 > k_2$. A quelação do íon lítio com o OMe promove um ambiente quiral para a etapa de alquilação (Esquema 19).



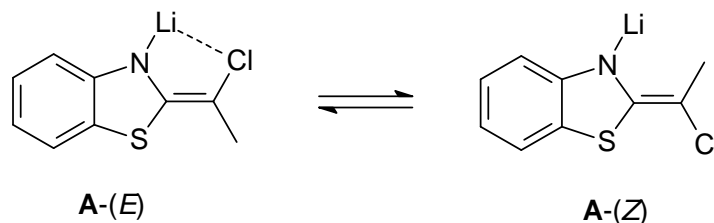
Esquema 19. Primeira proposta mecanística de alquilação de ânions oxazolínicos

Entretanto um estudo posterior realizado por Meyers utilizando espectros ¹³C RMN das espécies litiadas, mostrou a existência de dois isômeros geométricos em proporções de 92% ± 3% para *Z* e 8% ± 3% para *E*. Ainda, foi observado que estes produtos cinéticos não se equilibram no intervalo de temperatura entre -106 e -28°C e na faixa de tempo entre 0.5 a 221 horas. Estes estudos foram convenientemente realizados utilizando oxazolininas enriquecidas com ¹³C. Ainda no processo de alquilação os dois isômeros, tanto *E* como *Z*, reagem com a mesma velocidade quando na presença de um haleto de alquila, suportando a hipótese de que não existe um equilíbrio entre os isômeros geométricos⁴⁶.

Hoobler e colaboradores⁴⁷, paralelamente aos estudos realizados por Meyers, observaram o mesmo comportamento para a metalação. Em seus resultados os autores mencionaram que no processo de metalação são formados dois isômeros geométricos, e estes não estão em equilíbrio, ainda que a relação entre os isômeros seja dependente da base utilizada.

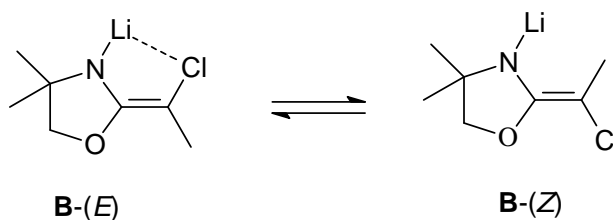
Em 1997 Florio e colaboradores⁴⁸ realizaram um estudo de ¹³C, ¹⁵N RMN e cálculos computacionais, e observaram que a tiazolina litiada **A** existe em solução na forma de dois isômeros geométricos *Z* e *E*. Entretanto existe um equilíbrio lento entre

estas duas conformações, dependente do tempo, ocorrendo a interconversão do isômero cinético no termodinâmico após um período de quatro dias (Esquema 20).



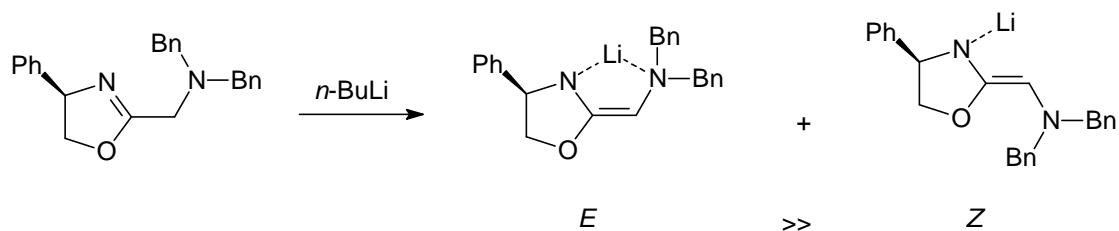
Esquema 20. Equilíbrio de geometrias do ânion de lítio da tiazolina A

Além da tiazolina **A**, os autores realizaram estes mesmos estudos com a cloro-oxazolina **B**, e mencionaram que apenas um sinal foi observado no espectro de ^{13}C RMN, o que indica a presença de apenas um isômero ou uma interconversão rápida entre as espécies (não detectada na escala de tempo do RMN) (Esquema 21)



Esquema 21. Equilíbrio de conformações do ânion de lítio da cloro-oxazolina **B**

Le Bail e colaboradores⁴⁹, em 1997, realizaram um estudo envolvendo a alquilação de 2-(aminometil)oxazolinas. Neste trabalho os autores utilizaram as propostas feitas por Meyers e Hoobler para explicar seus resultados. Le Bail propôs que no processo de metalatação são formados isômeros geométricos *E* e *Z*, que não estão em equilíbrio e o isômero *E* é predominantemente formado (Esquema 22).



Esquema 22. Proposta de geometria *E* predominante para o ânion de lítio.

I.4. ROLIPRAM

O Rolipram, 4-(3-clíclopentilóxi-4-metoxi-fenil)pirrolidin-2-ona, é um composto com uma variada atividade biológica, dentre essas se destacam os efeitos como anti-depressivo, anti-inflamatório, imunossupressivo, neuroprotetor, dentre outros⁵⁰ (Figura 2). O Rolipram é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE 4), sendo esta a enzima, a principal reguladora de adenosina-3,5-monofosfato cíclica (cAMP) em processos inflamatórios.

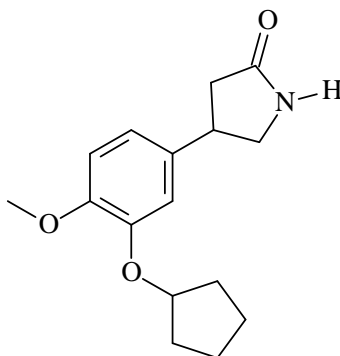
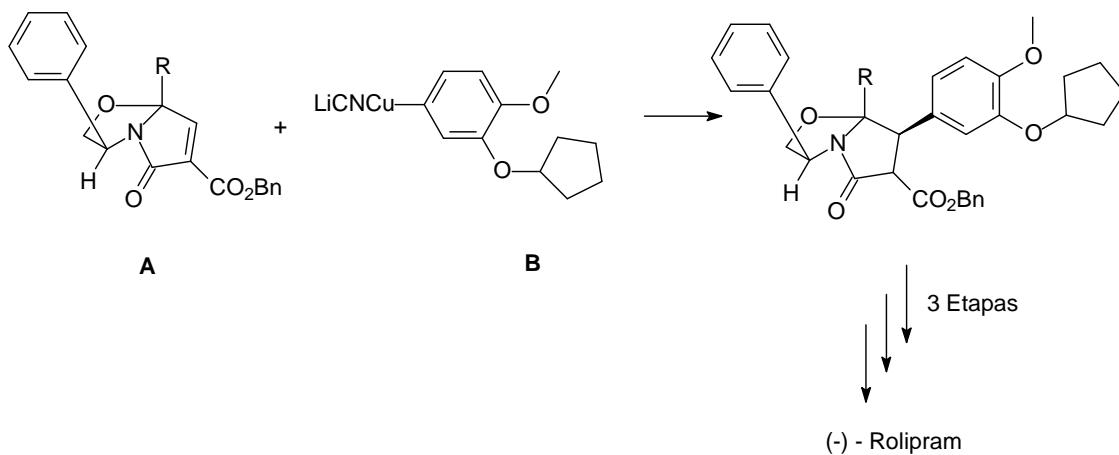


Figura 2. Estrutura do Rolipram

I.4.1. SÍNTESES DO ROLIPRAM

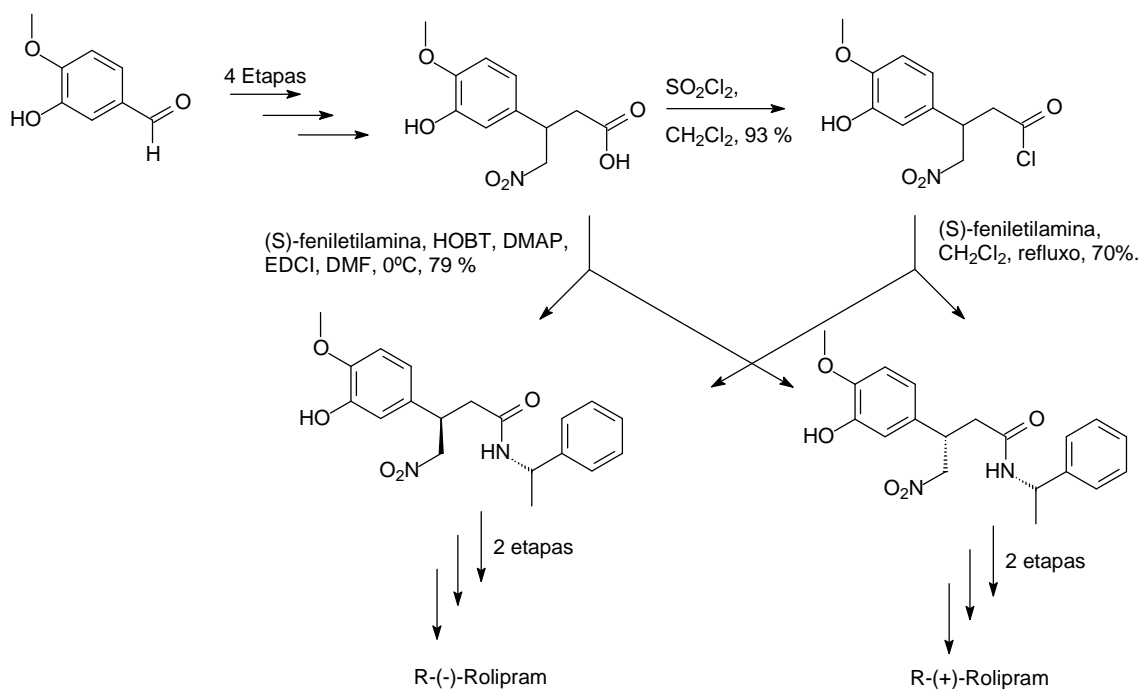
Muitas sínteses do Rolipram são mencionadas na literatura a partir da década de 90⁵¹⁻⁵⁹, sendo que a primeira patente para este composto foi depositada em 1976 pela Schering⁶⁰.

Em 1993, Meyers e colaboradores sintetizaram o (-)-Rolipram pela adição conjugada de um aril-cianocuprato **B** a lactama insaturada **A**⁶¹ (Esquema 23).



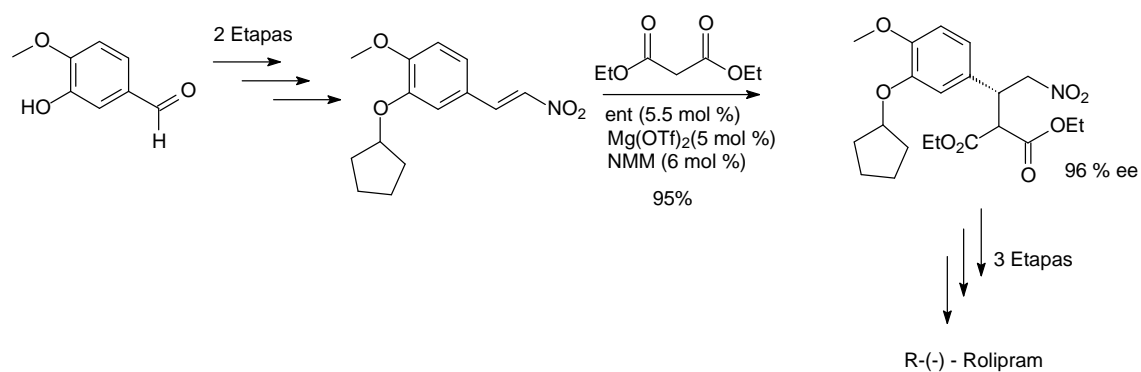
Esquema 23. Síntese do (-)-Rolipram realizada de Meyers

Em 1998 Pombo-Villar e colaboradores, desenvolveram uma síntese enantiodivergente dos dois enantiômeros partindo da isovanilina⁶² (Esquema 24).



Esquema 24. Síntese do (+) e (-)-rolipram realizada por Pombo-Villar

Em 2002 Barnes e colaboradores, desenvolveram uma síntese utilizando a adição conjugada catalisada de compostos dicarbonílicos a nitro-olefinas α,β -insaturadas⁶³ (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese do (-)-Rolipram realizada por de Barnes.

II. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo investigar a reação entre aza-enolatos de zinco oxazolínicos com compostos α,β -insaturados ou carbonílicos. Pretende-se observar a quimiosseletividade e a regiosseletividade da transferência do radical oxazolínico, quando se utiliza a 2,4,4-trimetil-2-oxazolina. Quando for utilizada oxazolinas substituídas com radicais diferentes de CH_3 na posição 2 das oxazolinas, pretende-se observar a esteresseletividade. Para as oxazolinas quirais pretende-se observar a diastereosseletividade desta reação. Como exemplo de aplicação destes novos reagentes, pretende-se sintetizar o fármaco Rolipram.

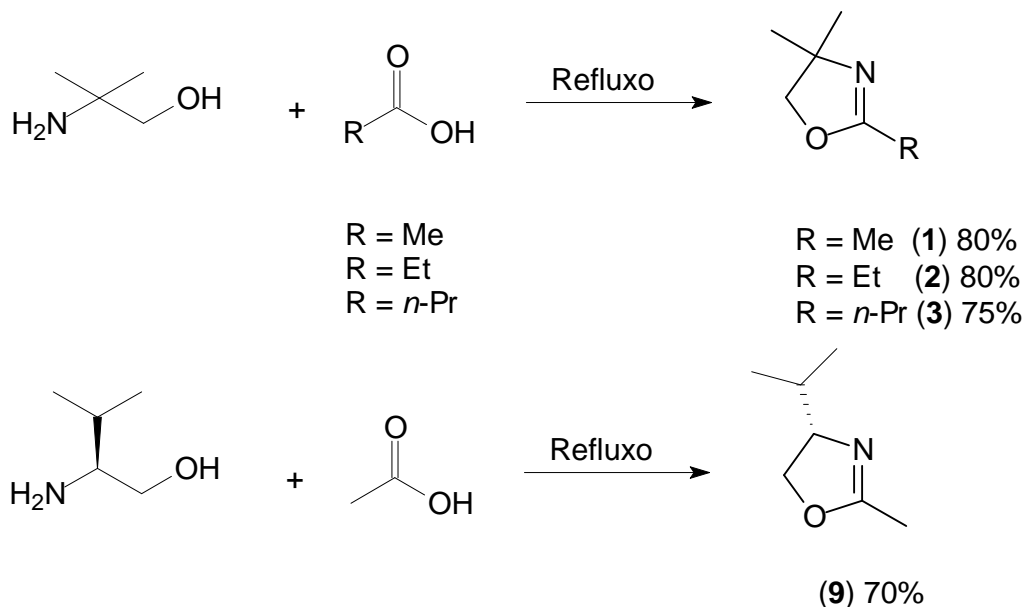
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

III. 1. PREPARO DAS OXAZOLINAS

As oxazolininas foram preparadas conforme métodos descritos na literatura, de maneira direta, ou seja, pela formação do anel oxazolinínico conforme reação específica, ou por método indireto, pela modificação estrutural de uma oxazolinina previamente sintetizada.

III. 1.1. MÉTODO DIRETO

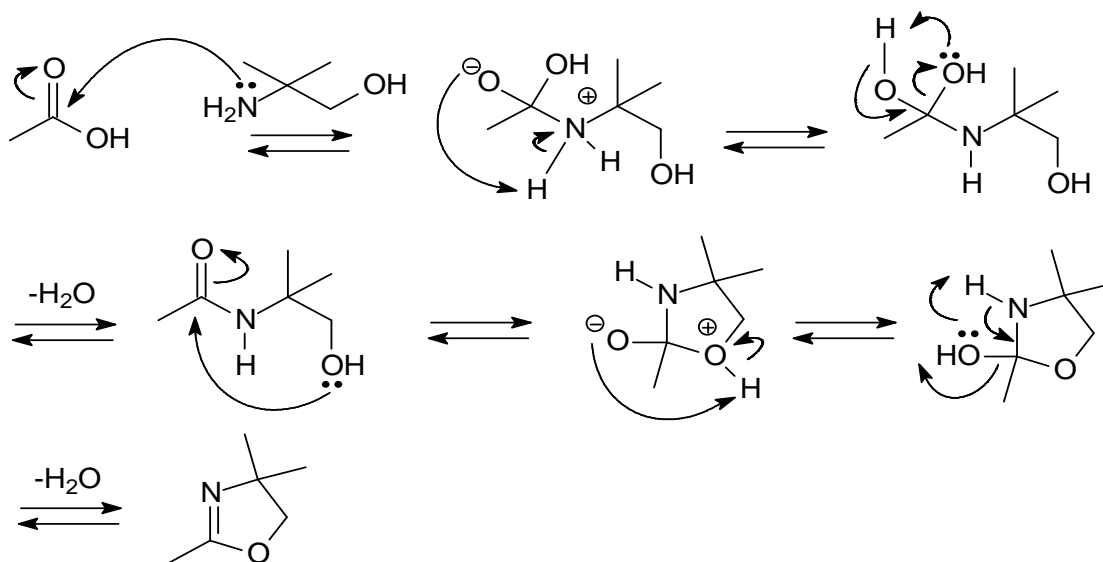
Método 1⁶⁴: Este método consiste na condensação entre um ácido carboxílico e um β-amino-álcool sem a presença de solvente (Esquema 26). Desta maneira foram preparadas as oxazolininas (**1**, **2**, **3**, e **9**).



Esquema 26. Método de preparo das oxazolininas (**1**), (**2**), (**3**) e (**9**)

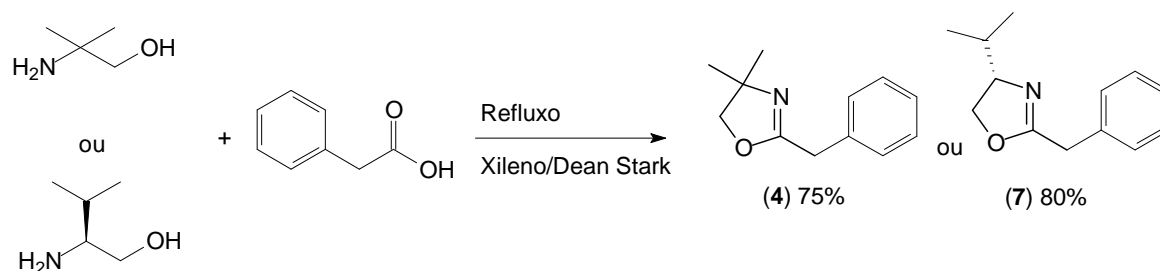
O mecanismo desta reação envolve duas etapas. Na primeira etapa há a formação da amida, onde é liberado o primeiro equivalente de água, sendo este um

processo espontâneo. Na segunda etapa, ocorre um ataque da hidroxila à carbonila da amida, liberando o segundo equivalente de água, sendo que nesta etapa é necessário um aquecimento para promover o deslocamento do equilíbrio reacional (Esquema 27).



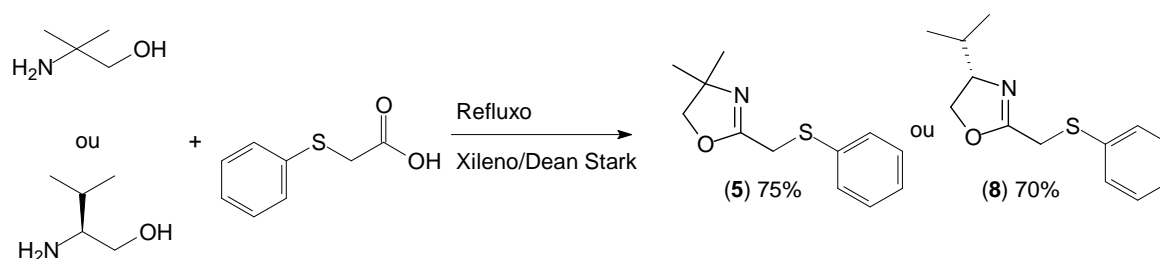
Esquema 27. Mecanismo de formação de oxazolininas

Método 2: Este método consiste na condensação entre um ácido carboxílico e um β-aminoálcool, utilizando xileno com solvente e um aparelho de Dean-Stark para a remoção de água. O mecanismo desta reação é o mesmo do método 1, porém é utilizado solvente devido ao ponto de ebulição destas oxazolininas serem superiores ao ponto de ebulição do solvente e para evitar a decomposição do material de partida⁶⁵ (Esquema 28). Por este método foram preparadas as oxazolininas (**4** e **7**).



Esquema 28. Método de preparo das oxazolinas (4) e (7)

Método 3: Este método é igual ao anterior, entretanto é necessário uma quantidade catalítica de ácido bórico (H_3BO_3)⁶⁶ (Esquema 29). Por este método foram preparadas as oxazolinas (5 e 8).

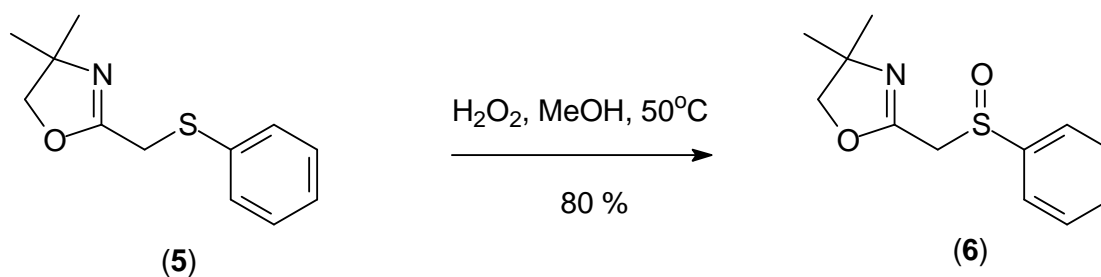


Esquema 29. Método de preparo das oxazolinas (5) e (8)

Uma proposta de mecanismo desta reação foi proposta por Barton e colaboradores³⁷. Na primeira etapa ocorre a desidratação por aquecimento do H_3BO_3 para a formação da espécie ativa HBO_2 que promove o fechamento do anel.

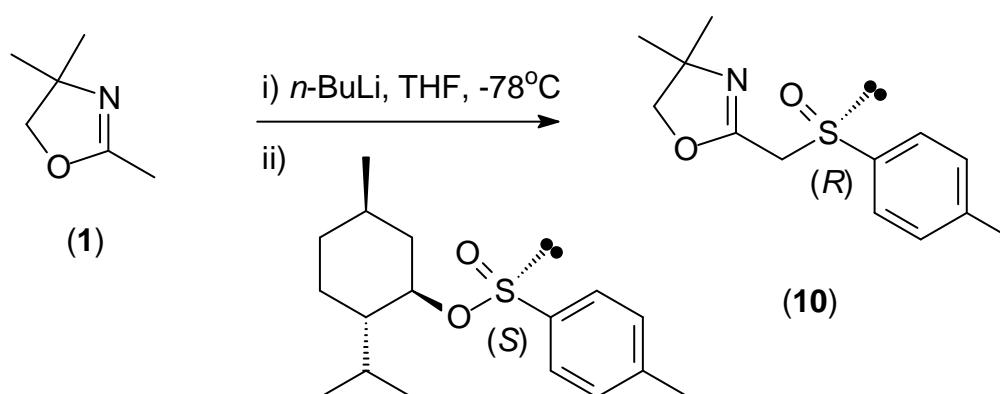
III.1.2. MÉTODO INDIRETO

Método 1.: Para se obter a oxazolina (6) foi realizada a oxidação da oxazolina (5) com H_2O_2 (100 volumes) em metanol a 50°C , formando apenas o sulfóxido correspondente em 80% de rendimento (Esquema 30).



Esquema 30. Método de preparo da oxazolina (6)

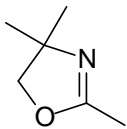
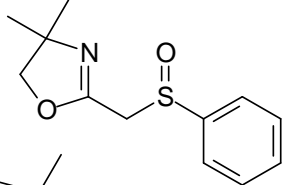
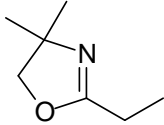
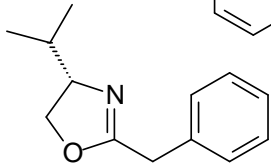
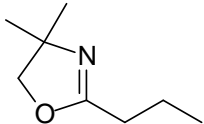
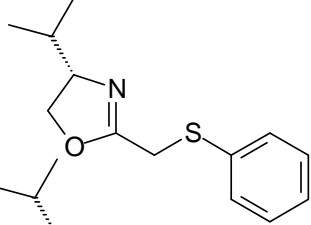
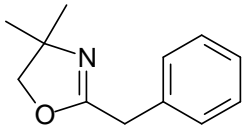
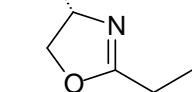
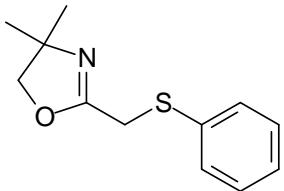
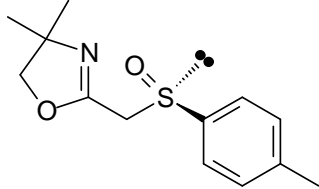
Método 2: Neste método foi realizada a reação entre o ânion de lítio da oxazolina (1) com o (*S*)-mentil-*p*-toluenosulfinato⁶⁷ (Esquema 31).



Esquema 31. Método de preparo da oxazolina (10)

Na Tabela 3 são apresentadas as oxazolinas sintetizadas neste trabalho, e a caracterização dos compostos estão discutidos no item II.1.3.

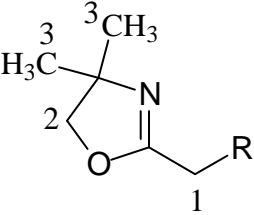
Tabela 3. Oxazolinas sintetizadas

Oxazolina	Oxazolina
 (1)	 (6)
 (2)	 (7)
 (3)	 (8)
 (4)	 (9)
 (5)	 (10)

III.1.3. ANÁLISE DAS OXAZOLINAS

As oxazolinas (**1** - **5**) apresentam sinais similares no espectro de ^1H RMN. Os hidrogênios metílicos do anel oxazolínicos estão na forma de singletos na região entre 1,19 e 1,28 ppm. Os hidrogênios metilênicos na posição α C=N, aparecem em deslocamento químico na faixa entre 1,95 e 3,66 ppm e esta diferença no deslocamento químico está ligada a natureza retiradora de elétrons conferida aos grupos S-fenil e benzil das oxazolinas (**4**) e (**5**) (Tabela 4).

Tabela 4. Deslocamentos químicos dos hidrogênios das oxazolinas (1-5)

				
Oxazolina	R	H1	H2	H3
(1)	H	1,95	3,91	1,26
(2)	Me	2,26	3,90	1,27
(3)	Et	2,23	3,90	1,27
(4)	S-Fenil	3,66	3,94	1,19
(5)	Fenil	3,60	3,91	1,28

No espectro de ^{13}C RMN os sinais mais característicos são relativos aos carbonos quaternários da ligação $\text{C}=\text{N}$ que aparecem na região de 160 ppm.

No espectro de ^1H RMN da oxazolina (6) (Tabela 5), os hidrogênios metílicos do anel aparecem na forma de um singlete em δ 1,18 ppm. Os hidrogênios metilênicos do anel bem como os hidrogênios metilênicos da posição α do grupo sulfóxido aparecem na forma de dubletos com constante geminal de 8,18 e 13,4 Hz respectivamente (Figura 3), devido a presença do centro estereogênico formado na oxidação do sulfeto.

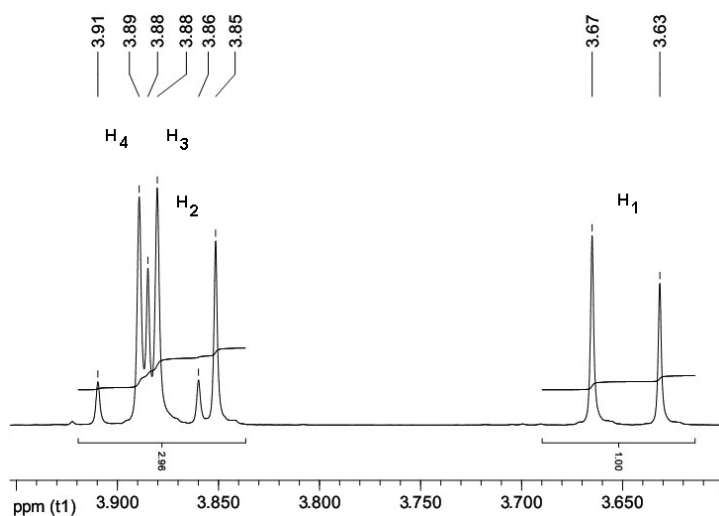
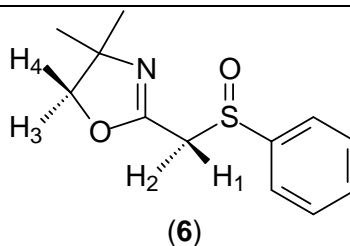
**Figura 3.** Porção do espectro de ^1H RMN da oxazolina (6)

Tabela 5. Delocamentos químicos ^1H RMN da oxazolina (**6**)

Hidrogênio	δ	Mult., J (Hz)
CH_3	1,18	s
H_1	3,65	d, $^2J = 13,4$
H_2	3,87	d, $^2J = 13,4$
H_3	3,87	d, $^2J = 8,18$
H_4	3,9	d, $^2J = 8,18$
Aromáticos	7,5 – 7,56	m
Aromáticos	7,67-7,72	m

No espectro de ^1H RMN das oxazolinas (**7**), (**8**) e (**9**), os hidrogênios metílicos do grupo isopropil aparecem como dois dubletos na região entre 0,8 - 0,9 ppm, já o hidrogênio metínico do grupo isopropila aparece na região de 1,6 ppm na forma de um multiplete.

Os hidrogênios metilênicos α C=N da oxazolina (**7**) aparecem como dois dubletos com constante geminal de $J = 15$ Hz, entretanto os hidrogênios metilênicos α C=N da oxazolina (**8**) aparecem na forma de dois dd com constante de acoplamento geminal de $J = 14,5$ Hz e constante a longa distância (cinco ligações) com o hidrogênio α N do anel oxazolinico com $J = 0,71$ Hz e $J = 1,2$ Hz. O mesmo comportamento foi observado para a oxazolina (**9**), porem os hidrogênios não são diastereotópicos e acoplam com o CH_3 com $J = 7,58$ Hz e a longa distância com $J = 1,14$ Hz (Figura 4).

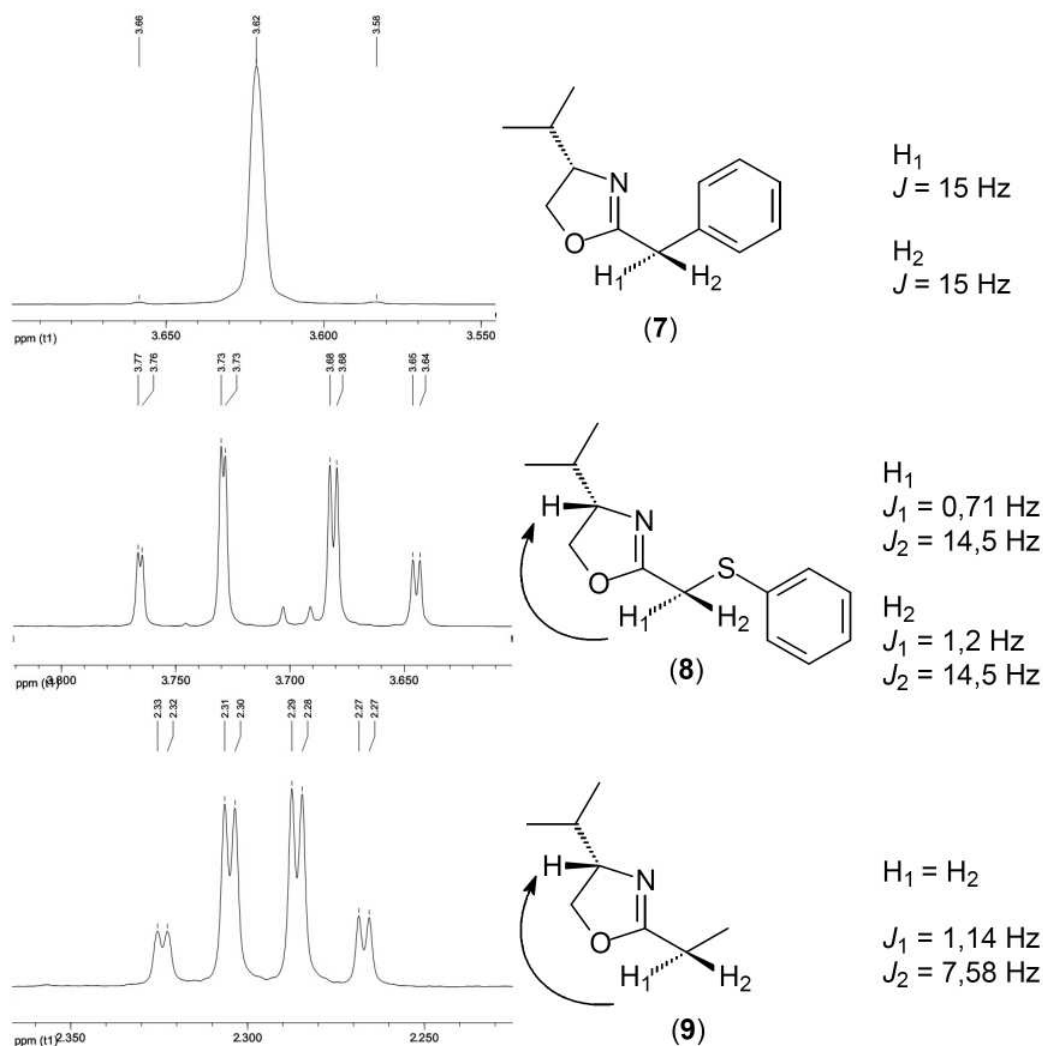


Figura 4. Acoplamentos observados para os hidrogênios α C=N

No espectro de 1H RMN da oxazolina (**10**) em δ 1,18 e 1,19 ppm aparecem os hidrogênios metílicos do anel oxazolinico. Os hidrogênios metílicos ligados ao anel aromático aparecem em δ 2,42 ppm, já os hidrogênios metilênicos referentes ao CH_2 α C=N aparecem em deslocamento químicos distintos, o primeiro em 3,62 ppm e o segundo 3,86 ppm na forma de dubletos com constante de acoplamento geminal de $J = 13,3$ Hz. Os hidrogênios metilênicos do anel oxazolinico aparecem na forma de dois dupletos em 3,87 e 3,9 ppm com constante geminal de $J = 8,18$ Hz. Os hidrogênios aromáticos aparecem na faixa de 7,3 – 7,6 ppm com sinais característicos de anel *para*-substituído (Figura 5).

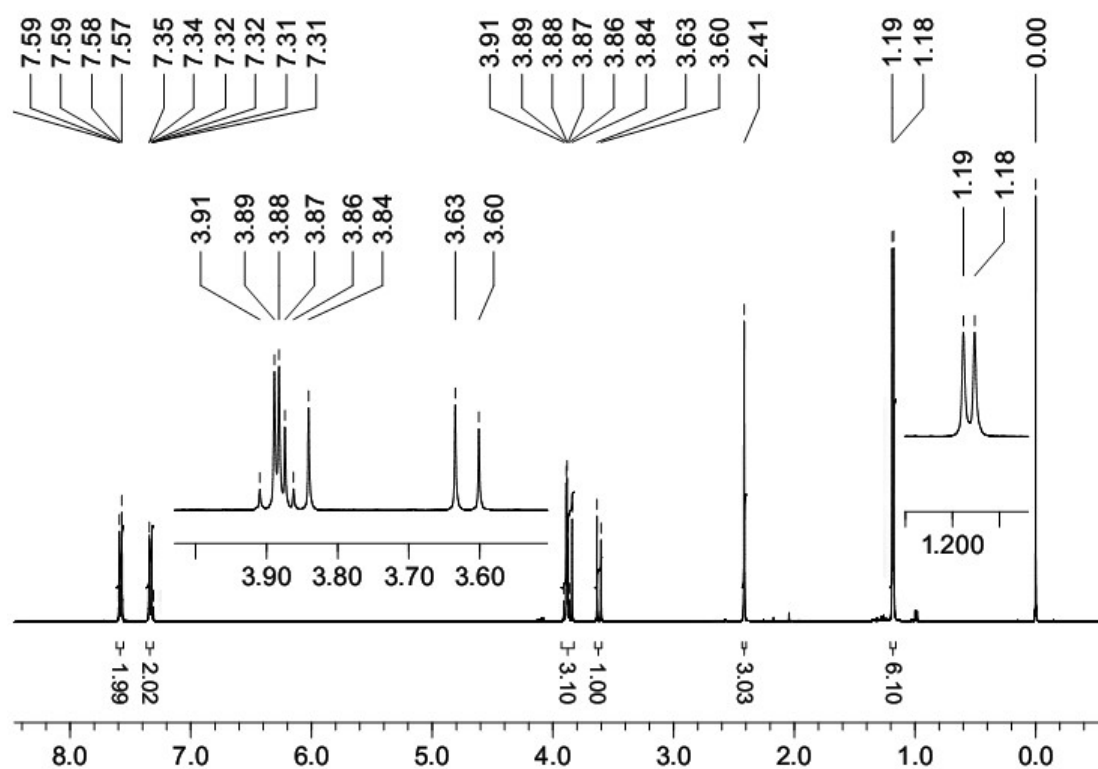


Figura 5. Espectro de ^1H RMN (400 MHz/ CDCl_3) da oxazolina (**10**)

Nos espectros de ^1H RMN todos os hidrogênios apresentam deslocamentos químicos coerentes com a sua disposição na molécula. Em uma análise mais apurada dos sinais, foi possível correlacionar o deslocamento químico dos hidrogênios α C=N com sua acidez (Tabela 6).

Tabela 6. Deslocamento químico dos hidrogênios α C=N para as oxazolinas (**1-10**)

Oxazolina	δ (ppm)	Oxazolina	δ (ppm)
(1)	2,5	(6)	3,65 e 3,87
(2)	2,26	(7)	3,60 e 3,64
(3)	2,23	(8)	3,66 e 3,75
(4)	3,6	(9)	2,29
(5)	3,66	(10)	3,62 e 3,86

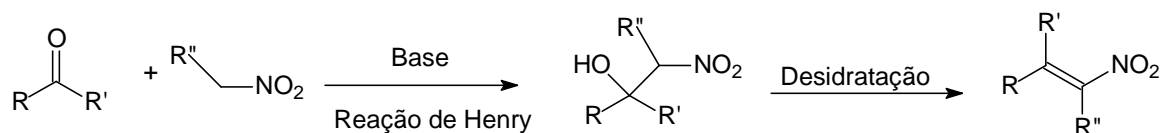
Analisando a Tabela 6, podemos inferir que os hidrogênios das oxazolininas com cadeia alifática na posição 2, o qual possuem menor deslocamento químico, são as que demonstram menor acidez. As oxazolininas que possuem grupos eletronegativos (S, SO, e Fenil) exibem maior deslocamento químico e por consequência maior acidez. Este fator é importante, pois podemos ter uma idéia clara das bases que podem ser utilizadas para a reação de desprotonação.

Nos espectros de ^{13}C RMN os sinais mais característicos da formação das oxazolininas são os sinais relativos ao carbono da ligação C=N, que aparecem entre 157 – 168 ppm.

Nos espectros de IV, a absorção da ligação C=N entre 1658 e 1667 cm^{-1} é o maior indício da formação do anel oxazolinico.

III.2 PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS

Para a obtenção das nitro-olefinas, foi utilizada a reação de Henry⁶⁸. Esta reação compreende uma reação nitro-aldólica entre um nitro-alceno na presença de base e um composto carbonílico. Esta reação produz um β -nitro-álcool que é desidratado facilmente em sistemas aromáticos formando a correspondente nitro-olefina (Esquema 32).

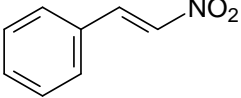
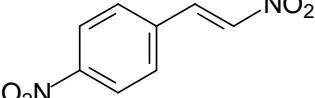
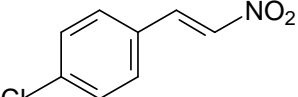
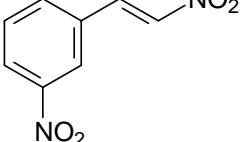
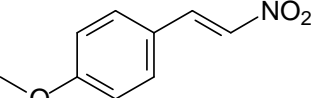
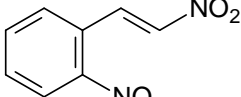
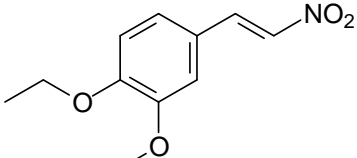
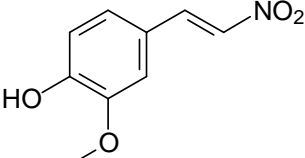
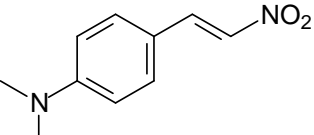
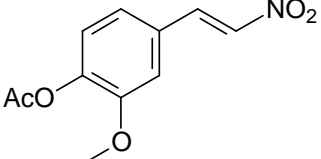


Esquema 32. Método geral de preparo de nitro-olefinas

Para síntese das nitro-olefinas foram utilizados acetato de amônio⁶⁹ e hidróxido de sódio⁷⁰ como base. Foram realizadas reações com o benzaldeído, 4-cloro-benzaldeído,

4-etoxi-3-metoxi-benzaldeído, 4-dimetilamino-benzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, e 4-hidróxi-3-metóxi-benzaldeído, 2-nitro-benzaldeído, 3-nitro-benzaldeído e 4-nitro-benzaldeído (Tabela 7).

Tabela 7. Nitro-olefinas sintetizadas.

Nitroolefina	Rend. (%)	Nitroolefina	Rend. (%)
 (11)	92	 (16)	85
 (12)	90	 (17)	82
 (13)	91	 (18)	83
 (14)	91	 (19)	85
 (15)	93	 (20)	60*

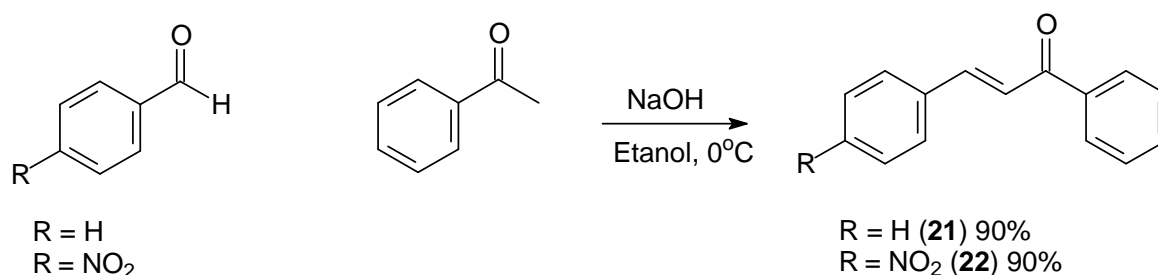
* Preparada a partir da nitro-olefina (19).

Todos estes compostos foram caracterizados através de análises de RMN ^1H , e RMN ^{13}C e IV.

No espectro de hidrogênio, para todas as moléculas há o desaparecimento de um singlete na região de 10 ppm, referente ao hidrogênio aldeídico. Na região entre δ 7 e 8 ppm, há o aparecimento de dois dubletos com constante de acoplamento na faixa de 13-14 Hz, referente aos hidrogênios olefínicos da dupla ligação com configuração *E*.

III.3. PREPARO DAS CHALCONAS

As chalconas foram sintetizadas pela reação de condensação aldólica entre a acetofenona e o benzaldeído e 4-nitro-benzaldeído, utilizando-se NaOH como base⁷⁰ (Esquema 33).



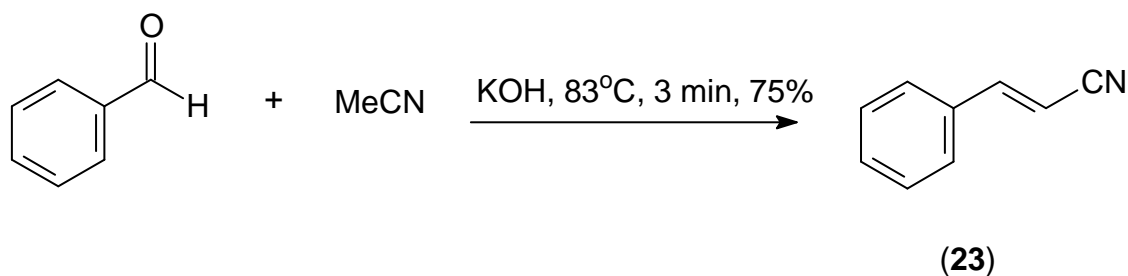
Esquema 33. Síntese das enonas (**21**) e (**22**).

Os produtos foram analisados por ¹H RMN e ¹³C RMN e estão de acordo com os dados encontrados na literatura. No espectro de ¹H RMN para as chalconas (**21**) e (**22**) aparecem apenas hidrogênios na região entre δ 7,3 e 8,6 ppm. Os hidrogênios olefínicos aparecem na forma de dubletos com $J = 15,7$ Hz para ambas as moléculas, caracterizando uma dupla ligação de configuração *E*.

III.4. PREPARO DA CIANO-OLEFINA

A ciano-olefina (**23**) foi sintetizada pela condensação do ânion formado da acetonitrila conforme método descrito por DiBiase e colaboradores⁷¹ (Esquema 34).

Por este método ocorre a formação de uma mistura de 85:15 do isômero *E* para o *Z* o qual pode ser observado no espectro de ¹H RMN (Figura 6).



Esquema 34. Método de preparo da ciano-olefina (23)

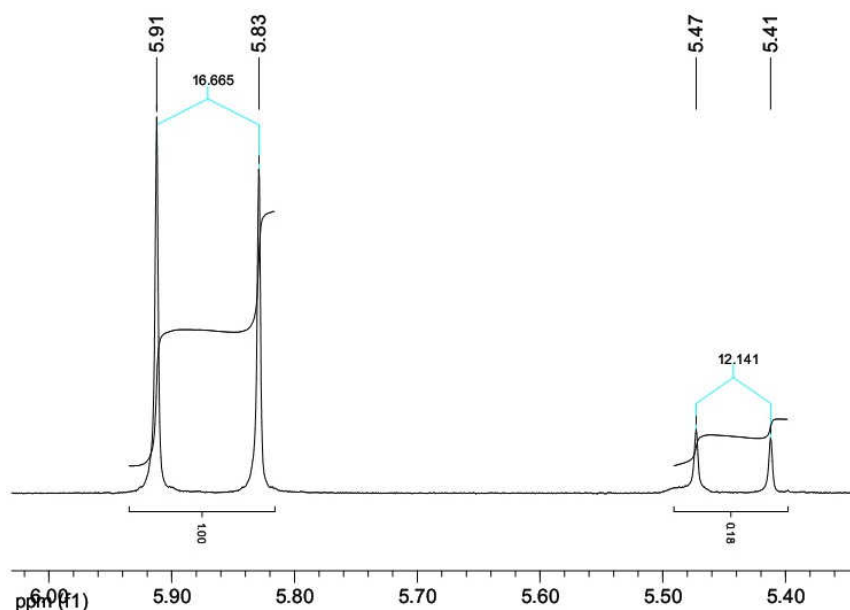


Figura 6. Porção do espectro de ^1H RMN da ciano-olefina (23)

III. 5. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ANION DE ZINCO (1b) À NITRO-OLEFINAS.

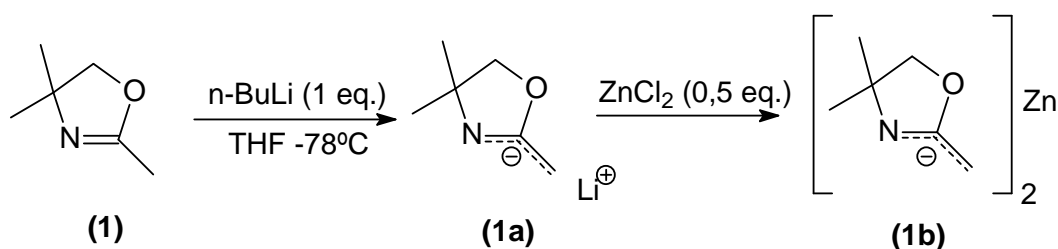
A adição de ânions de lítio da 2,4,4-trimetiloxazolina, a sistemas nitro-olefínicos, foi testada e forneceu rendimentos na ordem de 33% e com formação de muitos subprodutos⁴². É descrito na literatura, que ânions de lítio são extremamente reativos e instáveis termicamente.

Para contornar esta reatividade dos derivados de lítio, foi testada a adição de sais de cobre à aceptores de Michael, os quais forneceram bons rendimentos⁴². É importante

salientar que os reagentes organometálicos de cobre são também sensíveis termicamente.

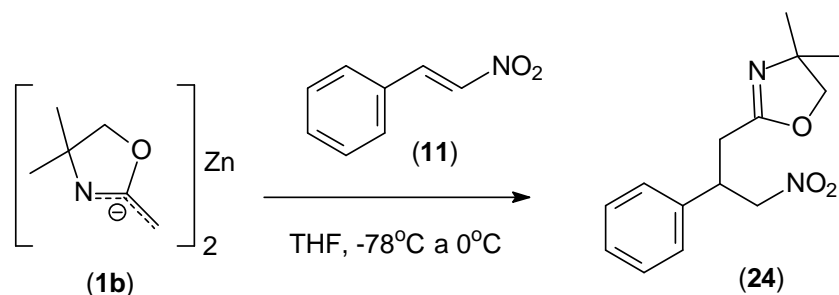
Para obter um procedimento simples e compreender melhor a reatividade dos sistemas oxazolínicos, foram preparados derivados de zinco da 2,4,4-trimetiloxazolina.

Na obtenção dos derivados de zinco, primeiro foi gerado o sal de lítio da 2,4,4-trimetiloxazolina, através da reação com 1 equivalente de *n*-BuLi, à -78°C . Após o preparo deste sal, foi adicionado 0,5 equivalente de ZnCl_2 em THF, também à -78°C . Esta solução permanece à -78°C durante 10 minutos e a 0°C durante 30 minutos, para a total formação do reagente de zinco (Esquema 35). Após este período, foi observado que não ocorreu a decomposição do reagente, assim como acontece com organometálicos oxazolínicos de lítio e cobre.



Esquema 35. Método de formação do dioxazolinil-zinco (1b).

Após o preparo deste reagente de zinco, foi adicionado, meio equivalente do nitroestireno (11), solubilizado em THF (Esquema 36). Vários testes foram realizados para determinar a melhor maneira de proceder esta reação. Foram observadas a coloração, a temperatura de adição de cloreto de zinco, a temperatura de adição da nitroolefina, e a concentração do ânion.



Esquema 36. Adição do dioxazolinil-zinco (**1b**) ao nitroestireno (**11**)

Melhores rendimentos e seletividade (96% sem formação de subprodutos) foram observados quando a nitro-olefina foi adicionada a uma temperatura de -78°C e quando foi utilizado o ZnCl_2 de qualidade confiável. O cloreto de zinco é um sal extremamente higroscópico, e foi seco sob vácuo e aquecimento até ser totalmente fundido. Este composto de zinco (**1b**) suporta o aquecimento até a temperatura ambiente diferentemente dos derivados de lítio e cobre, que se decompõem à temperaturas acima de -30°C .

A nitro-oxazolina (**24**) foi caracterizada através de análises de ^1H RMN, e ^{13}C RMN. No espectro de ^1H RMN (Figura 7) aparecem dois singletos em δ 1,10 e 1,19 ppm respectivamente referentes aos hidrogênios metílicos do anel oxazolinico. Em δ 2,65 e 2,70 ppm aparecem dois dd referentes aos hidrogênios metilênicos do $\text{CH}_2 \alpha \text{ C}=\text{N}$, que acoplam com o hidrogênio benzílico e entre si com um constante geminal de 15 Hz. Em δ 3,83 e 3,86 ppm aparecem dois dubletos com constante geminal de 8,1 Hz referente aos hidrogênios metilênicos do CH_2 do anel oxazolinico. O hidrogênio benzílico aparece como um dddd em δ 3,95 ppm. Em δ 4,70 e 4,73 ppm aparecem dois dd referentes aos hidrogênios metilênicos α -nitro, onde a constante de acoplamento geminal foi de 12,8 Hz. Os hidrogênios aromáticos aparecem entre δ 7,20-7,36 ppm.

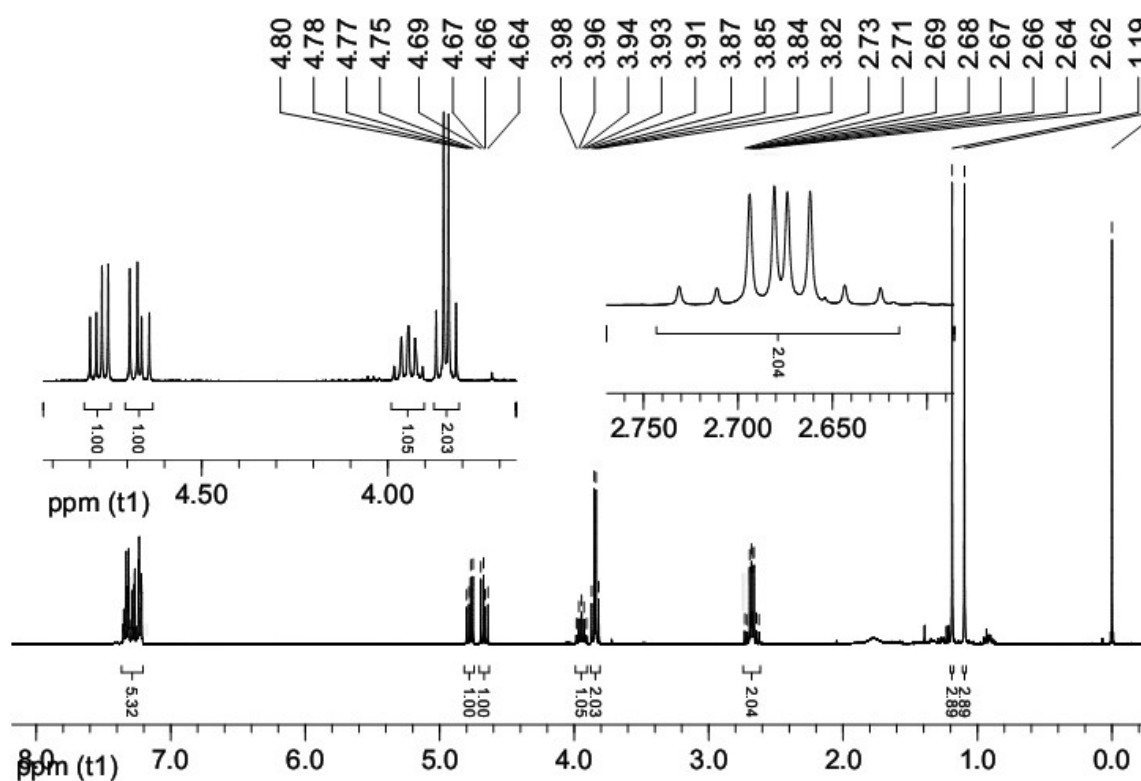


Figura 7. Espectro de ^1H RMN do composto (24)

O espectro de ^{13}C RMN do composto (24), mostra um sinal do carbono sp^2 oxazolínico em δ 162,52 ppm e o carbono quaternário aromático em δ 138,34 ppm. Entre δ 127,40 e 128,9 ppm aparecem os CH aromáticos. Em δ 79,14 e 79,47 ppm aparecem os carbonos metilênicos do anel oxazolínico e α -nitro, respectivamente. Alguns dados espectroscópicos do composto (24) estão esquematizados na Figura 8.

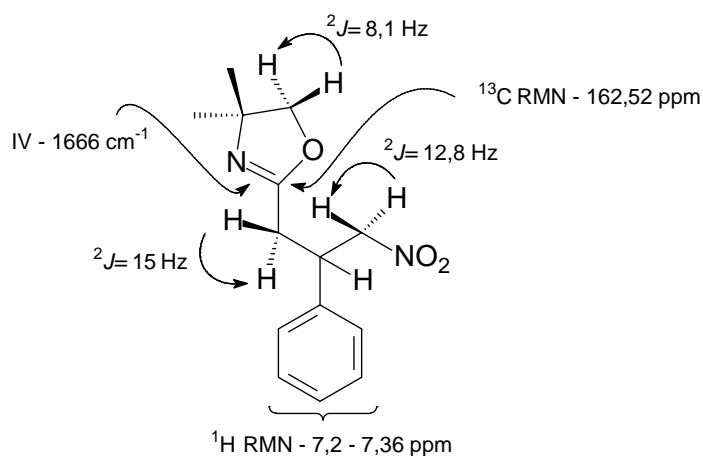
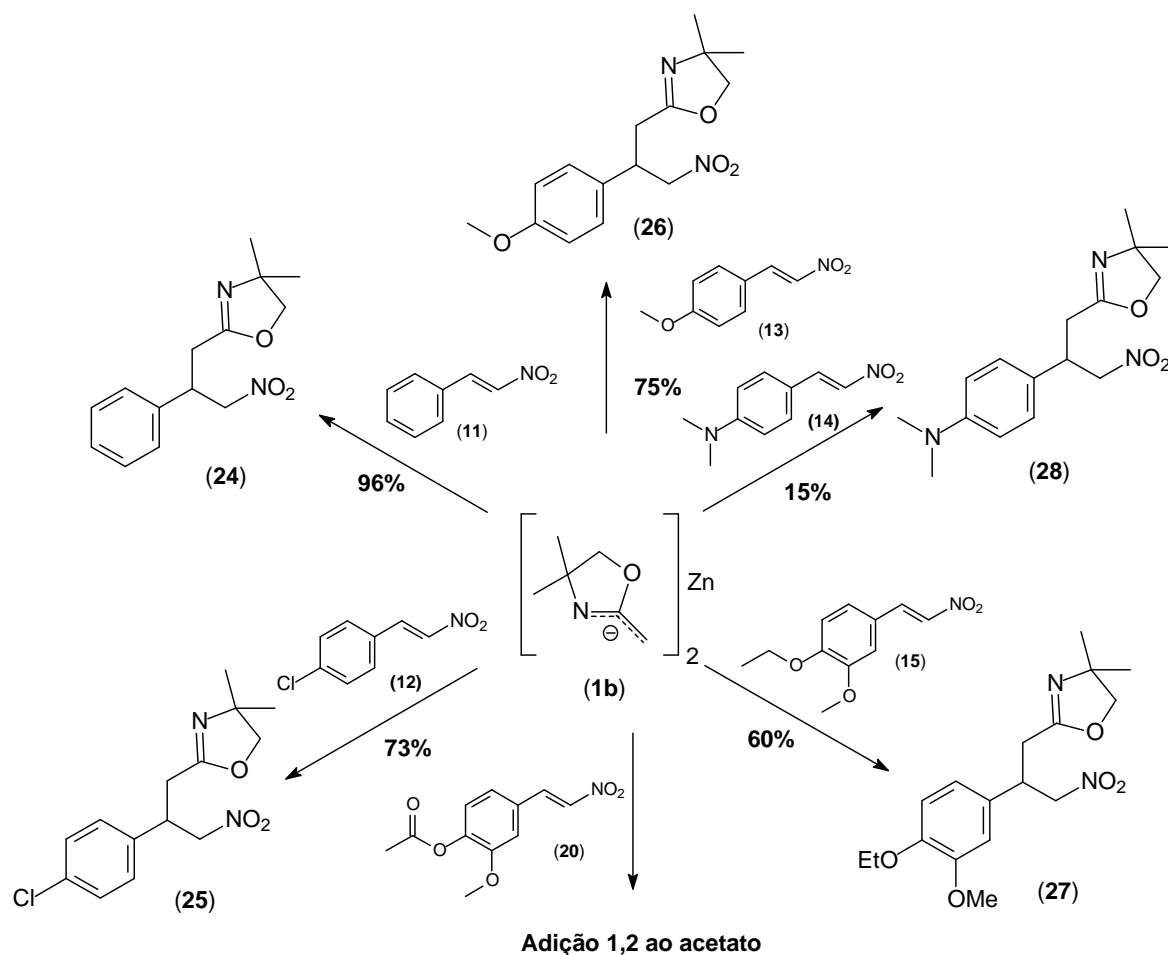


Figura 8. Alguns dados espectroscópicos da nitro-oxazolina (24)

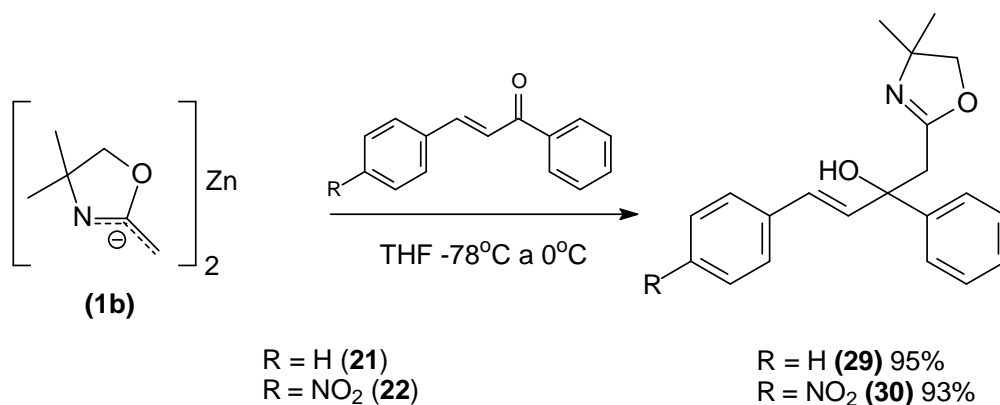
Resultados similares a reação do reagente (**1b**) com o nitroestireno (**11**) foram observados para a mesma reação com as nitro-olefinas (**12**), (**13**) e (**15**) (Esquema 37). Porém a adição de (**1b**) a nitro-olefina (**14**) forneceu o produto de adição com baixo rendimento. Este resultado possivelmente se deve a baixa solubilidade de (**14**) em THF e desta maneira no intervalo de temperatura reacional ($-78 \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) ocorreu a precipitação do reagente. Para a nitro-olefina (**20**) a adição do reagente (**1b**) forneceu o produto de adição a carbonila do ester, resultado já observado para a adição de ânions de lítio a ésteres⁷².



Esquema 37. Adições do dioxazolinil-zinco (**1b**) a diferentes nitro-olefinas

III. 6. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ANION DE ZINCO (1b) ÀS CHALCONAS (21) E (22).

A adição do reagente de zinco (1b) as enonas (21) e (22) forneceram apenas os produtos de adição (1,2) à carbonila (Esquema 38). Este resultado pode ser explicado pela interação forte que existe entre o átomo de zinco e a carbonila da enona.

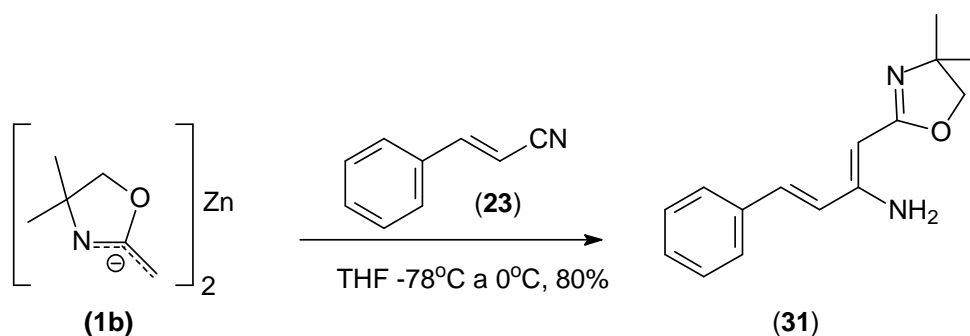


Esquema 38. Adição as enonas (21) e (22).

Os produtos de adição (1,2) foram caracterizados por análises de ¹H RMN, e ¹³C RMN. Os espectros de ¹H RMN para ambos os casos apresentam na região de 1 a 1,3 ppm dois singletos referentes as metilas do anel oxazolínico. Os sinais dos hidrogênios metilênicos α anel oxazolínico aparecem na região de 3 ppm, sendo um singlete para o composto (29), e dois dubletos com constante de acoplamento geminal de ²J = 15,65 Hz para o composto (30). Na região de 3,8 ppm aparecem para ambos, dois dubletos com constante geminal em torno de 8 Hz, referentes aos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico. Os hidrogênios da dupla ligação aparecem na região de 6,5 ppm sendo observado dois dubletos com constante de acoplamento em torno de 16 Hz, caracterizando uma dupla ligação com configuração *E*. Por último na região de 7 a 8 ppm aparecem multipletos relativos aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

III. 7. ESTUDO DA ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO (1b) À CIANO-OLEFINA (23)

A adição do derivado de zinco oxazolínico à ciano-olefina (**23**), produziu um produto de adição ao carbono da $C\equiv N$, (Esquema 39). Resultados semelhantes foram apresentados por Fustero e colaboradores. Neste trabalho os autores observaram que ânions de lítio adicionam na ligação $C\equiv N$ fornecendo um β -amino éster α,β -insaturado (reação de Blaise – Esquema 4)^{73, 74}.



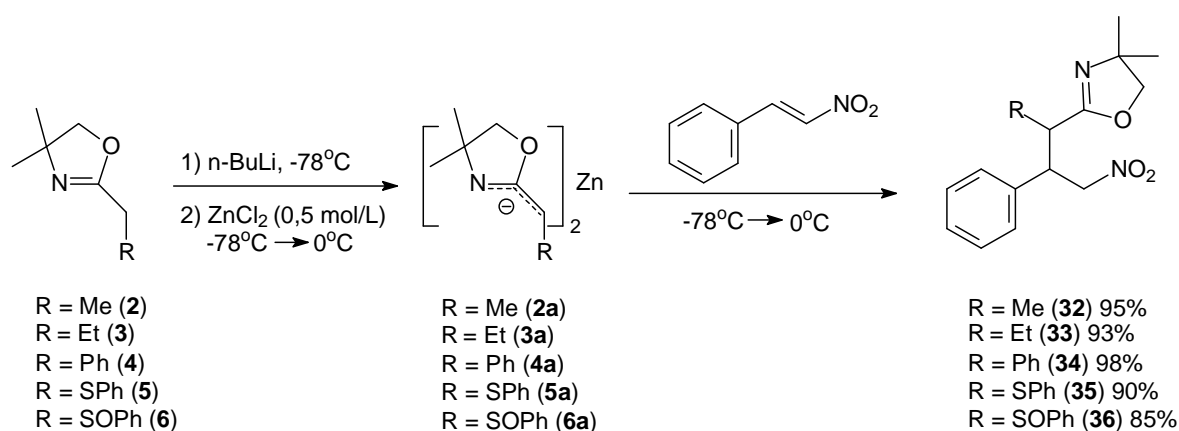
Esquema 39. Adição do (**1b**) a ciano-olefina (**23**).

O composto (**31**) foi caracterizado por análises de 1H RMN, e ^{13}C RMN. No espectro de 1H RMN, aparece um singlete referente às metilas do anel oxazolínico em 1,32 ppm, um singlete em 3,87 ppm do CH_2 do anel oxazolínico, um singlete em 4,78 do CH olefínico α $C=N$, dois dubletos referentes aos hidrogênios olefínicos da dupla com $J = 16,4$ Hz, e por último, entre 7,25 e 7,5 ppm os hidrogênios aromáticos. No espectro de ^{13}C RMN, os sinais mais característicos aparecem em 28,87 ppm referente às metilas, em 67,08 do carbono quaternário do anel oxazolínico, em 86,8 do carbono carbinólico do anel, e em 163,9 o carbono da ligação $C=N$.

III. 8 ESTUDO DE ADIÇÃO DE OXAZOLINAS SUBSTITUÍDAS.

As oxazolininas (**2**), (**3**), (**4**), (**5**) e (**6**) foram submetidas à reação de adição com o nitroestireno (**11**) (Esquema 40). Todas as reações foram realizadas conforme o protocolo padrão de formação do ânion de lítio, seguida de transmetalalação com ZnCl_2 .

O produto de adição das oxazolininas ao nitroestireno (**11**) leva a formação de diastereoisômeros, e desta maneira foi necessário fazer a separação cromatográfica dos isômeros devido a sobreposição dos sinais por ^1H RMN.



Esquema 40. Adição de oxazolininas substituídas ao nitroestireno (**11**)

Quando foi utilizada a oxazolinina (**2**), a análise do bruto reacional mostrou apenas a formação de um dos diastereoisômeros. O composto (**32**) foi analisado por ^1H RMN e ^{13}C RMN. No espectro de ^1H RMN, aparece em 1,01 ppm um dubleto com $J = 6,95$ Hz referente aos hidrogênios metílicos em β a $\text{C}=\text{N}$ do anel oxazolínico. Os hidrogênios metílicos do anel oxazolínico aparecem em 1,27 e 1,29 ppm. Em 2,79 ppm aparece um dq com $J = 10,43$ e $J = 6,95$ Hz, do hidrogênio metínico α $\text{C}=\text{N}$, devido ao acoplamento com os três hidrogênios do CH_3 e um acoplamento com CH benzílico. Em 3,66 ppm observa-se um td com $^3J = 5,3$, $^3J = 9,7$ e $^3J = 10,43$ Hz referente ao H_3 . Em 3,97 ppm aparece um singlete relativo aos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico. Em 4,68 e 4,75 ppm aparecem dois duplos dubletos característicos desta classe de moléculas, com $^3J = 9,7$ e $^3J = 5,3$ Hz respectivamente e constante geminal entre os dois hidrogênios de

$^2J = 12,7$. Por último entre 7,16 e 7,36 aparece um multipeto referente aos hidrogênios aromáticos (Figura 9).

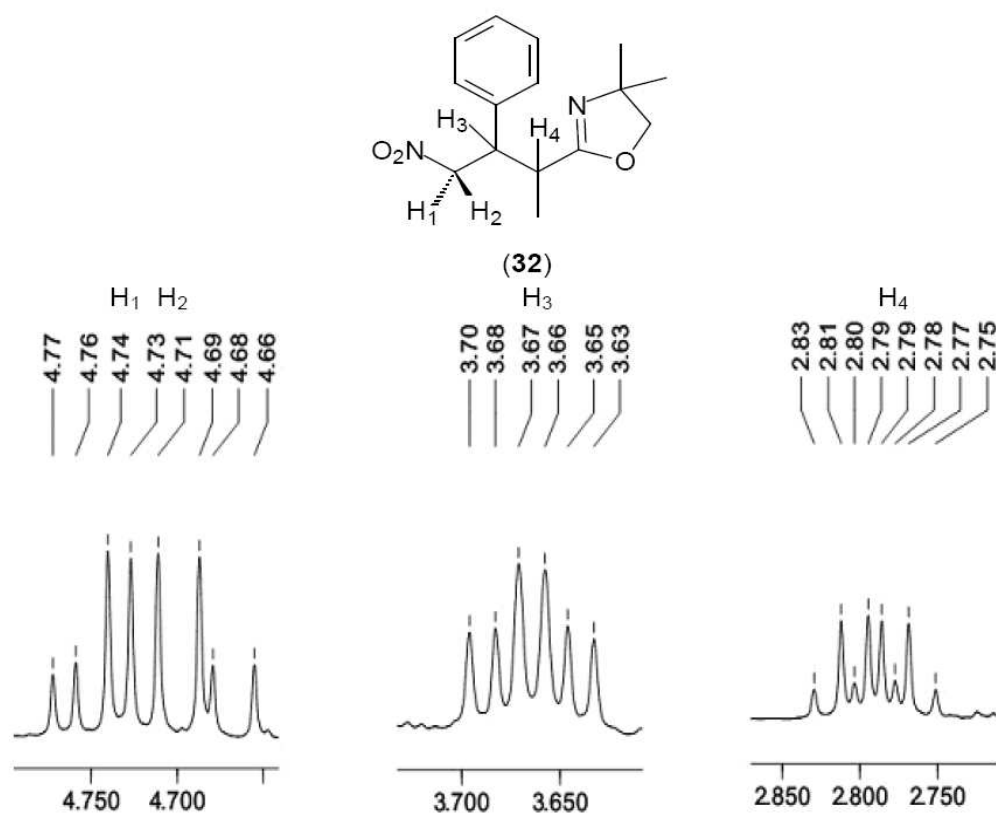
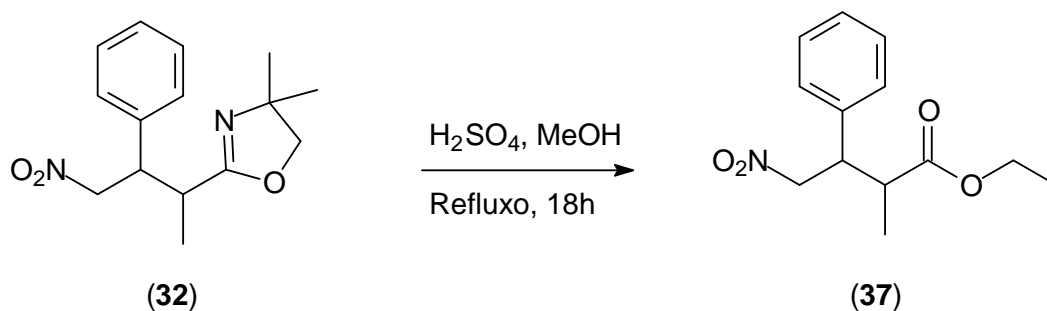
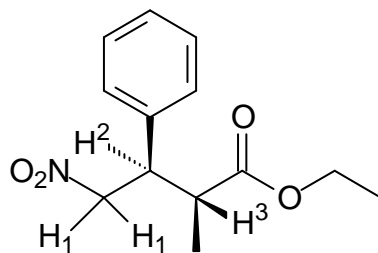


Figura 9. Porção do espectro de ^1H RMN do composto (32)

No intuito de determinar a estereoquímica relativa do composto formado, foi realizada a hidrólise da oxazolina (32) para o respectivo nitro-éster (37) utilizando o sistema $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$. (Esquema 41). Comparando os dados de ^1H RMN do nitro-éster com dados da literatura é possível concluir que o produto majoritário formado possui geometria *sin*⁷⁵ (Tabela 8).



Esquema 41. Hidrólise da nitro-oxazolina (32)

Tabela 8. Dados de ^1H RMN do composto **(37)****(37)**

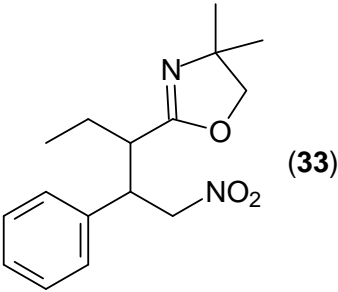
	Experimental (200 MHz)		Literatura (300 MHz)	
	δ	Mult., J (Hz)	δ	Mult., J (Hz)
CH_3	1,04	d, $J = 7,02$	0,96	d, $J = 7,1$
CH_3 (etila)	1,29	t, $J = 7,13$	1,21	t, $J = 7,1$
H_3	2,76	dq, $J = 7,02 \times 3$; $J = 9,9$	2,68	dq, $J = 7,1 \times 3$; $J = 9,8$
H_2	3,7	td, $^2J = 7,47 \times 2$; $J = 9,9$	3,63	td, $^2J = 7,4 \times 2$; $J = 9,8$
CH_2 (etila)	4,19	q, $^3J = 7,13 \times 3$	4,11	q, $^3J = 7,1 \times 3$
H_1	4,7	d, $^3J = 7,47$	4,63	d, $^3J = 7,4$
Aromáticos	7,13 – 7,4	m		

Quando foi utilizada a oxazolina **(3)** o espectro do bruto reacional mostrou a formação de uma mistura diastereoisômeros na proporção de 26,5% para 73,5%. O composto **(33)** foi analisado por ^1H RMN e ^{13}C RMN (Tabela 4), após ter sido purificado por cromatografia em coluna e os produtos foram nomeados como **33 M1** e **33 M2**.

Analisando os dados de ^1H RMN de ambos os compostos e fazendo uma aproximação com os dados da nitro-oxazolina **(32)** foi sugerida a geometria *sin* para a amostra **(33 M1)** devido a constante de acoplamento de $^3J = 10,7$ Hz do $\text{CH} \propto \text{C}=\text{N}$ com CH benzílico. Já para a amostra **(33 M2)**, foi sugerida a geometria *anti* devido a constante de acoplamento de $^3J = 8,9$ Hz (Tabela 9). Esta sugestão está pautada na semelhança estrutural do composto **(33)** com o composto **(32)**. Já a seletividade da transferência foi

possível ser determinada analisando os espectros em separado e confrontando os dados com a análise bruta, sendo que o composto **33 M1** (*sin*) é o majoritário.

Tabela 9. Dados de ^1H RMN do composto (**33**)



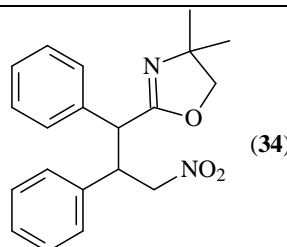
(**33**)

(33 M1) (Majoritário)			(33 M2)		
δ (ppm)		J (Hz)	δ (ppm)		J (Hz)
0,814	t, 3H	$^3J = 7,4$	0,903	s, 3H	
1,23 – 1,36	m, 1H		0,96	t, 3H	
1,309	s, 3H		1,103	s, 3H	
1,313	s, 3 H	$^3J = 10,42$	1,63 – 1,74	m, 2H	
1,4 – 1,53	m, 1H		2,68	td, 1H	$^3J = 5,96$
					$^3J = 8,9$
2,63	td, 1H	$^3J = 3,95;$ $^3J = 10,7 \times 2$	3,63	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 8,05$
3,68	ddd, 1H	$^3J = 6,7;$ $^3J = 8,3;$ $^3J = 10,7$	3,75	d, 1H (CH)	$^2J = 8,05$
3,99	s, 2H		3,72	ddd,	$^3J = 5,2;$ $^3J = 8,65;$ $^3J = 9,8$
4,68	m, 2H		4,7	dd, 1H	$^3J = 9,8;$ $^2J = 12,8;$
7,16 – 7,21	m, 2H		4,84	dd, 1H	$^3J = 5,2;$ $^2J = 12,8$
7,25 – 7,36	m, 3 H		7,16 – 7,2	m, 2H	
			7,2 – 7,3	m, 3H	

CDCl₃ – TMS 0 ppm (400 MHz)

A adição da oxazolina (**4**) foi realizada da mesma maneira e a análise do bruto reacional por ^1H RMN a princípio não se mostrou eficaz devido a sobreposição de sinais dos diastereoisômeros formados. O composto então foi submetido a separação cromatográfica com coluna preparativa convencional, com sílica gel Acros® (0,035 – 0,075 mm), e solvente 1:1 acetato:hexano. Os dois produtos foram analisados por ^1H RMN e ^{13}C RMN. O primeiro e menos polar foi nomeado com (**34 M1**) e o segundo e mais polar foi nomeado como (**34 M2**). Os deslocamentos químicos e os acoplamentos estão mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Dados de ^1H RMN do composto (**34**)



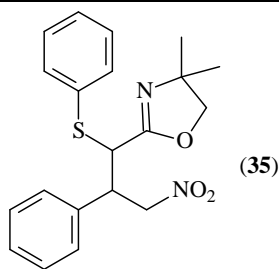
(**34**)

(34 M1)			(34 M2)		
δ (ppm)		J (Hz)	δ (ppm)		J (Hz)
1,276	s, 3H (CH ₃)		0,754	s, 3H (CH ₃)	
1,293	s, 3H (CH ₃)		0,966	s, 3H (CH ₃)	
3,9	d, 1 H (CH)	$^3J = 10,42$	3,61	d, 1 H (CH ₂)	$^2J = 7,98$
3,9	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 8,01$	3,696	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 7,98$
3,93	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 8,01$	3,98	d, 1H (CH)	$^3J = 11,87$
4,15	ddd, 1H (CH)	$^3J = 10,42;$ $^3J = 8,43;$ $^3J = 6,21$	4,193	ddd, 1H (CH)	$^3J = 11,87;$ $^3J = 10,92;$ $^3J = 4,10$
4,494	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 12,81;$ $^3J = 6,21$	4,338	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 12,75;$ $^3J = 4,10$
4,975	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 12,81;$ $^3J = 8,43$	4,493	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 12,75;$ $^3J = 10,92$
7,023 – 7,18	m, 10 H (aromáticos)		7,24 – 7,54	m, 10 H (aromático)	

CDCl₃ – TMS 0 ppm (400 MHz)

Analisando os dados de ^1H RMN de ambos os compostos, o hidrogênio benzílico α C=N da amostra (**34 M1**) possui constante de acoplamento de $^3J = 10,42$ Hz com o outro CH benzílico. Já estes mesmos hidrogênios para a amostra (**34 M2**), possuem $^3J = 11,87$ Hz. Já a seletividade da transferência foi possível ser determinada analisando os espectros em separado e confrontando os dados com a análise bruta que tinha sido realizada anteriormente. Os hidrogênios das metilas possuem uma grande diferença de deslocamento químico, sendo 1,276 e 1,293 ppm para (**34 M1**), e 0,754 e 0,966 ppm para (**34 M2**), e pelas áreas destes sinais pode-se afirmar que ocorreu a formação de 50% de cada isômero. Apesar da diferença nas constantes de acoplamento dos hidrogênios CH α C=N das amostras (**34 M1**) e (**34 M2**) uma derivatização destas amostras se faz necessário para inferir a estereoquímica relativa destes compostos.

A adição da oxazolina (**5**) leva a formação do composto (**35**) e a análise deste composto foi realizada da mesma maneira do que a do composto (**34**), passando pela separação dos diastereoisômeros, e análise em separado dos compostos. O primeiro e menos polar foi nomeado com (**35 M1**) e o segundo e mais polar foi nomeado como (**35 M2**). Os deslocamentos químicos e os acoplamentos estão demonstrados na Tabela 11.

Tabela 11. Dados de ^1H RMN do composto **(35)**

(30 M1)			(30 M2)		
δ (ppm)	J (Hz)		δ (ppm)	J (Hz)	
1,07	s, 3H (CH ₃)		0,67	s, 3H (CH ₃)	
1,184	s, 3H (CH ₃)		0,934	s, 3H (CH ₃)	
3,87	d, 1 H (CH ₂)	$^2J = 8,15$	3,56	d, 1 H (CH ₂)	$^2J = 8,04$
3,926	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 8,15$	3,737	d, 1H (CH ₂)	$^2J = 8,04$
3,983	ddd (td ap), 1H (CH)	$^3J = 8,43$; $^3J = 9,15$; $^3J = 5,27$	3,95	ddd (td ap), 1H (CH)	$^3J = 11,48$; $^3J = 10,37$; $^3J = 4,38$
4,173	d, 1H (CH ₂)	$^3J = 8,43$	4,087	d, 1H (CH ₂)	$^3J = 11,48$
4,966	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 13,25$; $^3J = 5,27$	4,786	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 13,03$; $^3J = 10,37$
5,01	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 13,25$; $^3J = 9,15$	5,293	dd, 1H (CH ₂)	$^2J = 13,03$; $^3J = 4,38$
7,18 – 7,34	m, 8H (aromáticos)		7,18-7,35	m, 8H (aromáticos)	
7,38 - 7,42	m, 2H (aromáticos)		7,48-7,53	m, 2H (aromáticos)	

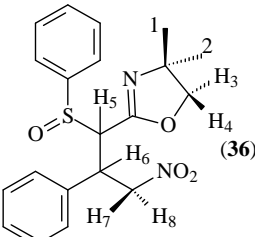
CDCl₃ – TMS 0 ppm (400 MHz)

Analizando ambos os compostos, foi observado um acoplamento de $^3J = 8,43$ Hz para **(35 M1)** e $^3J = 11,48$ Hz para o composto **(35 M2)**, ambos para o acoplamento entre o benzílico α C=N com o outro CH benzílico. Apesar da diferença na constante de acoplamento não é possível fazer a determinação da estereoquímica relativa para estes compostos.

A seletividade observada foi de 78:22 do composto **(35 M1)** para o **(35M2)**.

A adição da oxazolina (**6**) leva a formação do composto (**36**) e a análise foi realizada da mesma maneira do que a do composto (**34**), passando pela separação dos diastereoisômeros, e análise em separado dos compostos. Neste caso são formados 4 diastereoisômeros e os compostos foram nomeados como (**36 M1**), (**36 M2**), (**36 M3**), (**36 M4**). Os deslocamentos químicos e os acoplamentos estão demonstrados na Tabela 12.

Tabela 12. Dados de ^1H RMN do composto (**36**)



$\text{CDCl}_3 - \text{TMS } 0 \text{ ppm (400 MHz)}$

	36 M1		36 M2		36 M3		36 M4	
	δ	J	δ	J	δ	J	δ	J
	(ppm)	(Multip.)	(ppm)	(Multip.)	(ppm)	(Multip.)	(ppm)	(Multip.)
H ₁	1,10		0,91		0,67		0,55	
H ₂	1,14		1,21		0,69		0,60	
H ₃	3,62	8,26 (d)	3,65	8,21 (d)	3,36	8,14 (d)	3,32	8,1 (d)
H ₄	3,72	8,26 (d)	3,73	8,21 (d)	3,45	8,14 (d)	3,45	8,1 (d)
H ₅	3,8	4,7 (d)	3,84	10,84 (d)	3,84	9,73 (d)	4,12	11,54 (d)
H ₆	4,46	10,53; 4,7 x 2 (dt)	4,42	10,84; 9,50; 4,37(ddd)	4,55	10,5; 9,73; 4,87(ddd)	4,32	11,54; 8,04; 4,3 (ddd)
H ₇	5,26	13,95; (dd)	4,7 4,76	13,06; 4,37 (dd)	4,89	13,54; 10,5 (dd)	5,16	13,1; 8,05 (dd)
H ₈	5,33	13,95; 10,53(dd)	4,9	13,06; 9,50 (dd)	5,5	13,54; 4,87 (dd)	5,23	13,1; 4,3 (dd)

Os hidrogênios metínicos α C=N possuem constantes de acoplamento distintas (**36 M1** $^3J = 4,7$ Hz, **36 M2** $^3J = 10,84$ Hz, **36 M3** $^3J = 9,73$ Hz e **36 M4** $^3J = 11,54$ Hz). Desta maneira uma análise da estereoquímica relativa se torna complicada devido a particularidade na geometria espacial destes compostos.

A proporção dos diastereoisômeros formada foi calculada a partir do espectro da reação bruta (Figura 10).

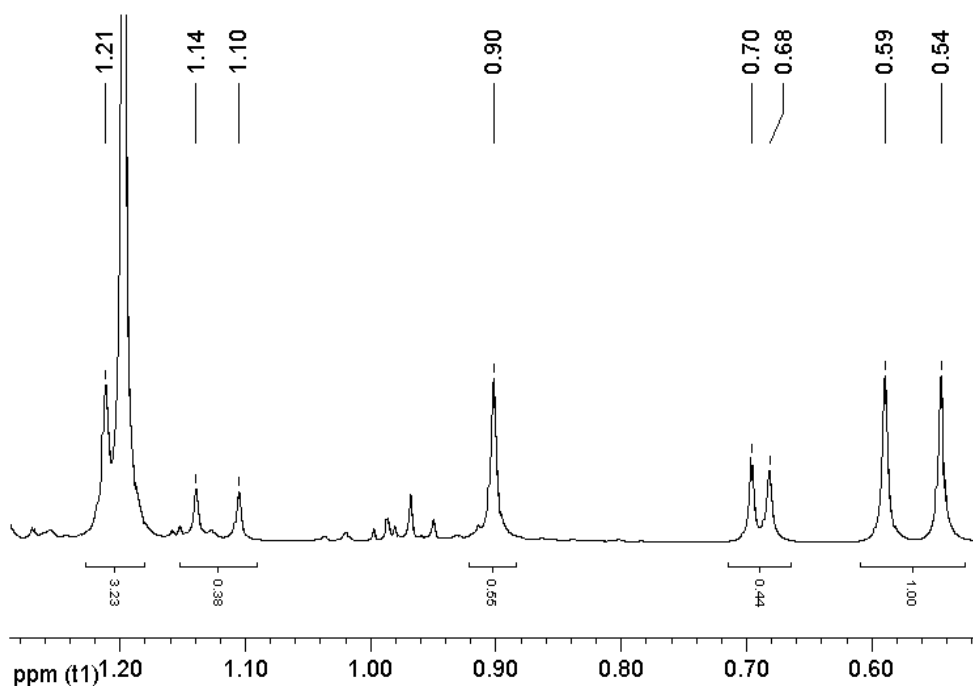


Figura 10. Porção do espectro de ^1H RMN do bruto reacional do composto (**36**)

Para melhorar a resolução foi realizada a deconvolução dos sinais do espectro bruto, assim retirando possíveis erros associados à sobreposição dos sinais. O sinal do **M2** em 1,21 ppm não foi incluído na contagem pois foi observado uma diferença significativa de área comparado com o sinal em 0,9 ppm relativo a metila do mesmo composto (Figura 11). Após essa operação foi obtida a proporção de 36,23 % de **M2**, 36,23 % de **M4**, 16,67 % de **M3**, e 10,87 % de **M1**.

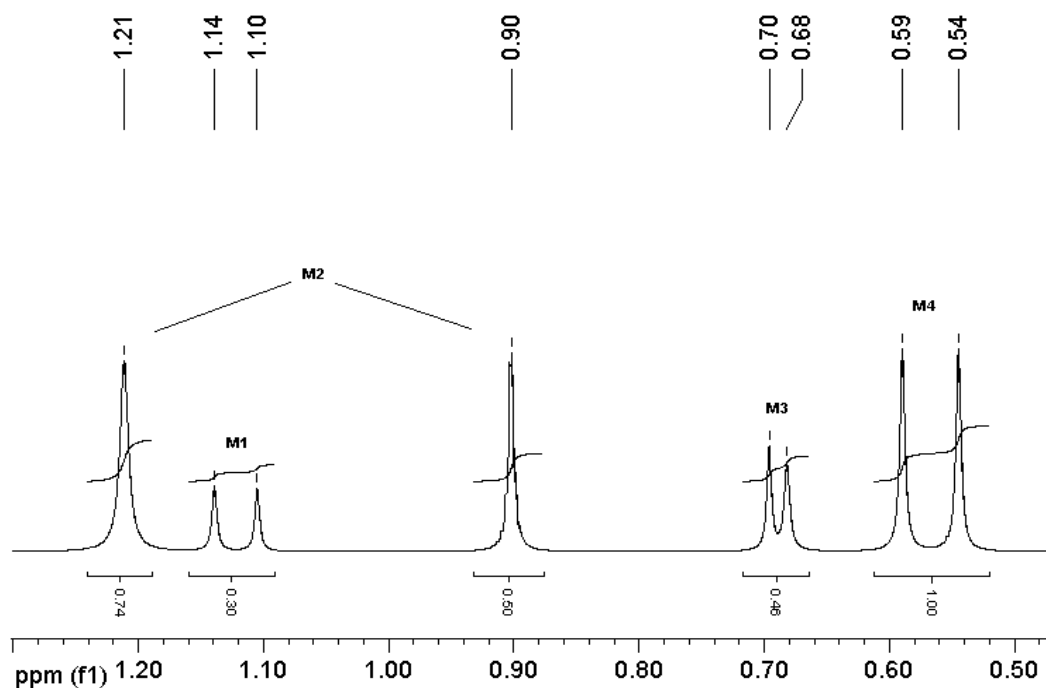
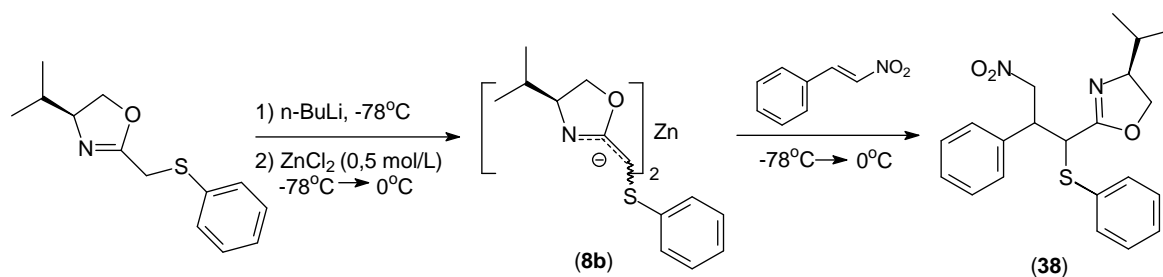


Figura 11. Deconvolução do espectro de ¹H RMN do bruto reacional do composto (36)

III.9. ADIÇÃO DAS OXAZOLINAS QUIRAIS (8) E (9) AO NITROESTIRENO (11).

As oxazolinas (8) e (9) foram submetidas à reação de adição com o nitroestireno (11). As duas reações foram realizadas conforme o protocolo padrão de formação do ânion de lítio, seguida de transmetalção com ZnCl₂.

A reação da oxazolina (8) com nitroestireno (11) (Esquema 42) pode levar a formação de quatro compostos. Em uma análise inicial do bruto reacional não foi possível se determinar a proporção dos diastereoisômeros por RMN ou CG. Porém, após ser recristalizada foi possível obter um espectro de ¹H RMN limpo, não contendo a oxazolina de partida. A proporção determinada foi como sendo de 49,76%:32,58%:11,85%:5,81%, após ser realizada a deconvolução do espectro do bruto reacional (Figura 11).



Esquema 42. Reação de adição da oxazolina (8) com o nitroestireno (11)

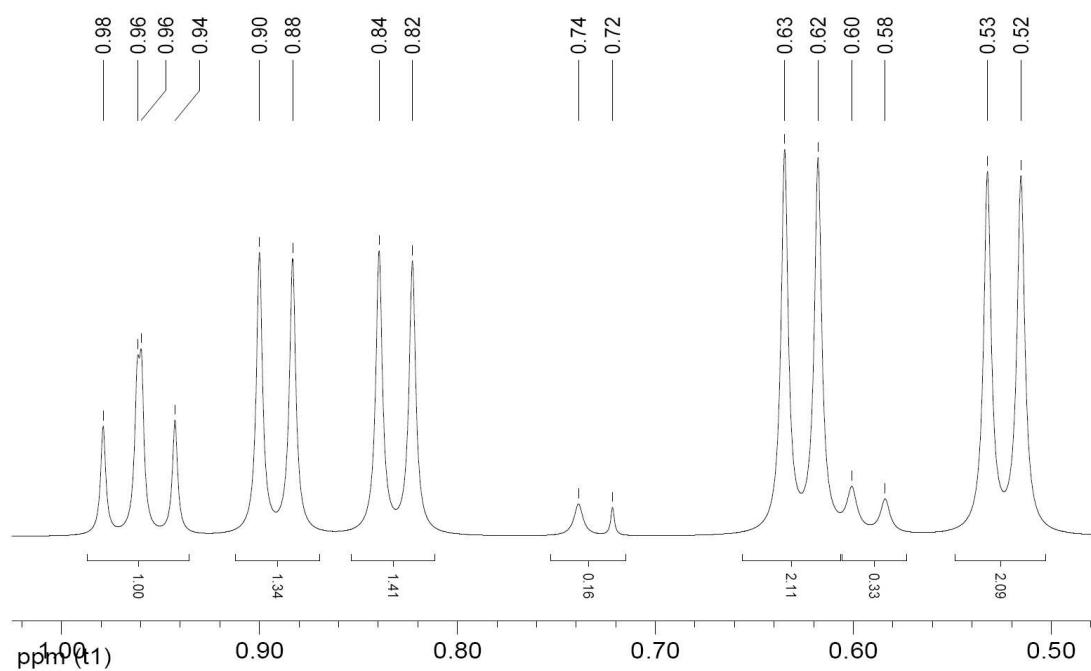


Figura 12. Deconvolução do espectro de ^1H RMN do bruto reacional do composto (38)

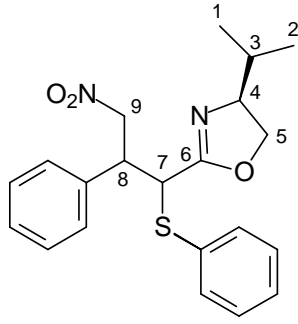
Neste caso foi realizada a análise elementar composto (38). A proporção de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre observado estão dentro da faixa de erro requerida, confirmando a formação do composto desejado (Tabela 13).

Tabela 13. Análise elementar do composto (38)

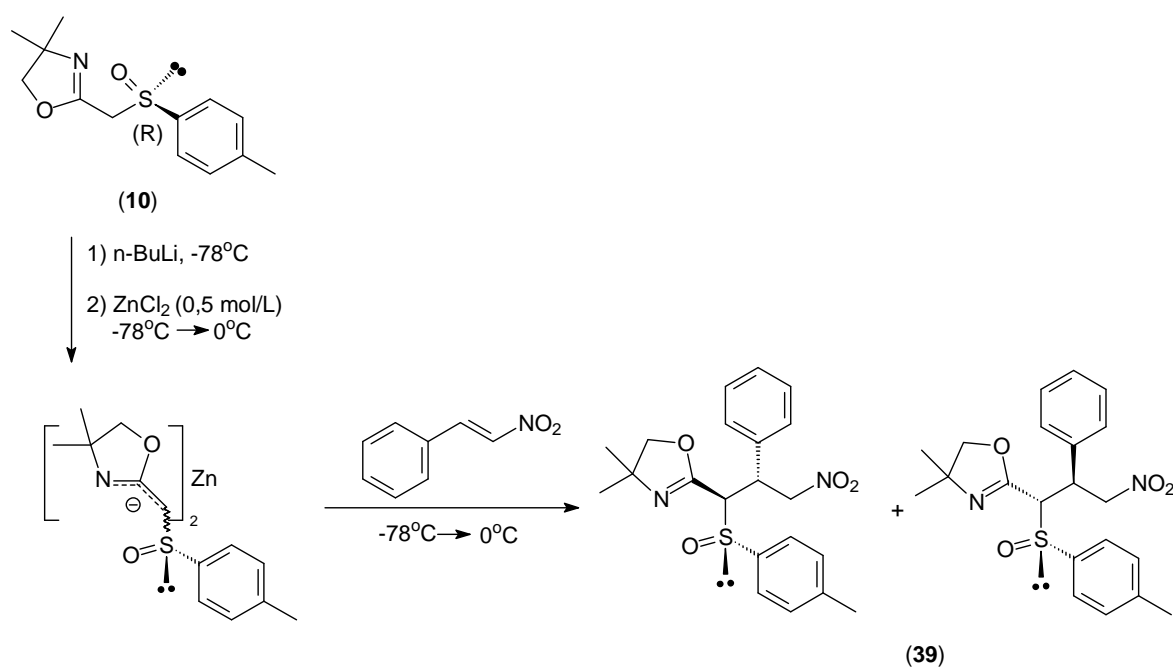
	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Requerido	65,60	6,29	7,29	8,34
Observado	65,20	6,67	7,35	8,66

Após tentativas de purificação da mistura dos compostos (**38**), apenas um destes foi obtido puro e foi analisado por ^1H RMN e ^{13}C RMN, DEPT 135, COSY e HSQC e nomeando como (**38 X**) (Tabela 14).

Tabela 14. Dados espectroscópicos do composto (**38 X**)

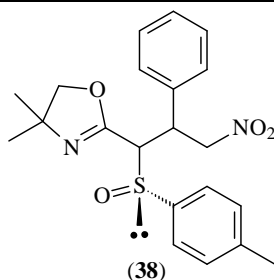
 (38 X)					
Carbono	δ (ppm) ^1H		J (Hz)	δ (ppm) ^{13}C	δ (ppm) DEPT 135
1	0,82	d, 3H	$^3J = 6,7$	18,2	+
2	0,89	d, 3H	$^3J = 6,7$	18,9	+
3	3,3	m, 1H		32,4	+
4	3,82	ddd, 3 H	$^3J = 5,56$ $^3J = 9,8$ $^3J = 8,3$	72,3	+
5	3,96 (H5')	m, 1H		70,5	-
	4,2 (H5'')	dd, 1H	$^3J = 9,8$ $^3J = 8,5$		
6				163,6	
7	4,16	d, 2H	$^3J = 7,9$	50,3	+
8	3,96	m, 1H		45,9	+
9	5,03	d, 2H	$^3J = 7,3$	77,1	-
	7,14 – 7,19	m, 2H		128	+
	7,24 – 7,32	m, 6H		128,3;128,5; 128,7; 129,1	+
	7,36 – 7,42	m, 2H		133,6	+

A reação da oxazolina (**9**) com o nitroestireno (**11**) (Esquema 43), levou também a formação de diastereoisômeros, e a análise do bruto reacional mostrou preferencialmente de apenas dois diastereoisômeros. A proporção observada foi de 42% para **39 M1**, e 56% para **39 M2**.



Esquema 43. Reação de adição da oxazolina (**10**) com o nitroestireno (**11**)

Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e analisados por ¹H RMN, ¹³C RMN, ¹³C DEPT135, IV e análise elementar (Tabela 16). No espectro de ¹H RMN (Tabela 15) os hidrogênios do CH α C=N possuem *J* = 10,6 Hz e δ 3,8 ppm para (**39 M1**) e *J* = 11,53 Hz e δ 4,07 para (**39 M2**) o qual estão muito próximos dos dados dos compostos (**37 M2**) e (**37 M4**) respectivamente. A estereoquímica absoluta dos compostos não foi determinada até o momento. Na tentativa de crescimento de monocristais para a realização de análise por difração de raios-X, o sólido se manteve amorfo. A derivatização da amostra é delicada, devido o grupamento sulfóxido, pois pode racemizar em condições drásticas, e a redução do grupo nitro pelos métodos convencionais promove a eliminação de sulfóxido.

Tabela 15. Dados de ^1H RMN do composto (39).

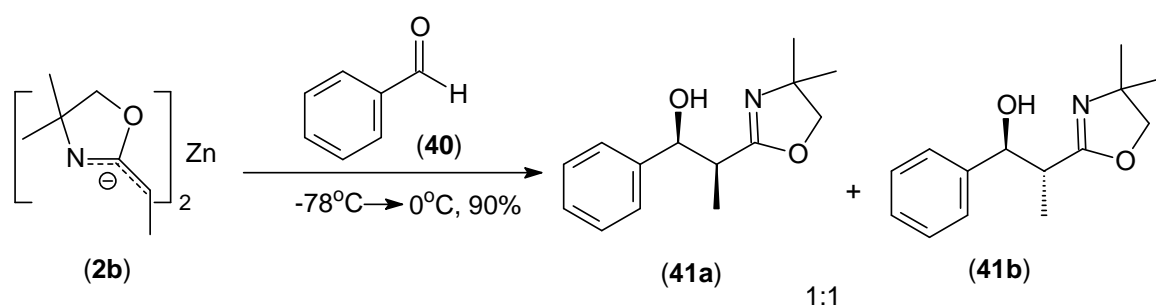
(38 M1)			(38 M2)		
δ (ppm)		J (Hz)	δ (ppm)		J (Hz)
0,93	s, 3H		0,58	s, 3H	
1,22	s, 3H		0,61	s, 3H	
2,4	s, 3H		2,41	s, 3H	
3,69	d, 1H	$^2J = 8,2$	3,35	d, 1H	$^2J = 8,08$
3,76	d, 1H	$^2J = 8,2$	3,48	d, 1H	$^2J = 8,08$
3,80	d, 1H	$^3J = 10,6$	4,07	d, 1H	$^3J = 11,53$
4,39	ddd, 1H	$^3J = 10,6$	4,3	ddd, 1H	$^3J = 11,53$
		$^3J = 9,7$			$^3J = 8,2$
		$^3J = 4,33$			$^3J = 4,2$
4,75	dd, 1H	$^2J = 13,06$	5,14	dd, 1H	$^2J = 13,06$
		$^3J = 4,33$			$^3J = 8,2$
4,9	dd, 1H	$^2J = 13,06$	5,22	dd, 1H	$^2J = 13,06$
		$^3J = 9,7$			$^3J = 4,2$
7,28 – 7,33	m, 2H		7,2 – 7,3	m, 2H	
7,36 – 7,42	m, 7H		7,33 – 7,37	m, 5H	
			7,48 – 7,53	m, 2H	

CDCl₃ – TMS 0 ppm (400 MHz)**Tabela 16.** Análise elementar do composto (39)

	Composto	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Requerido		62,98	6,04	6,99	8,01
Observado	39 M1	62,64	6,20	6,88	8,13
	39 M2	62,99	5,99	7,07	8,19

III.10. ADIÇÃO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) A ALDEÍDOS.

Devido a seletividade observada quando a oxazolina (2) foi adicionada ao nitroestireno (11), resolveu-se fazer a reação de adição ao benzaldeído (40) para se observar as características desta reação (Esquema 44).



Esquema 44. Adição da oxazolina (2) ao benzaldeído (40)

Neste caso não foi possível a separação dos diastereoisômeros, por cromatografia em coluna. Entretanto a partir do espectro de ^1H RMN foi possível analisar os produtos formados devido a não sobreposição da grande maioria dos sinais.

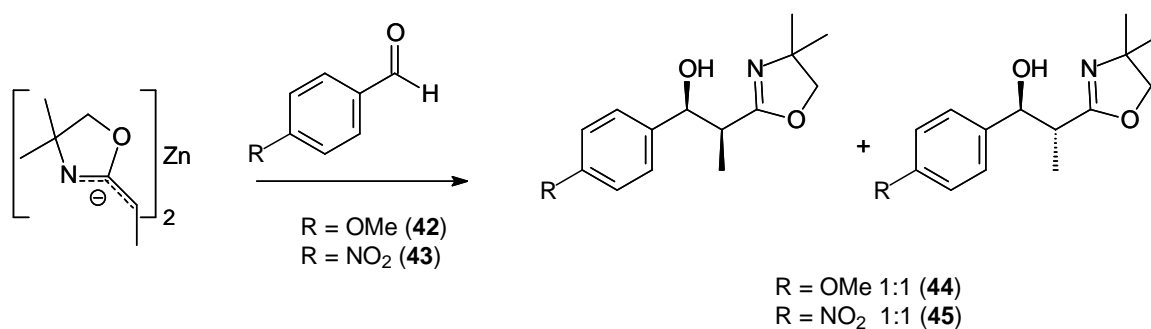
No espectro de ^1H RMN da mistura (41) aparecem dois dubletos em 1,048 e 1,07 ppm, com $^3J = 7,32$ e $^3J = 7,15$ Hz respectivamente, relativo aos hidrogênios metílicos em β à ligação $\text{C}=\text{N}$. Entre 1,181 e 1,28 ppm aparecem quatro singletos referentes às metilas do anel oxazolínico. Entre 2,67 e 2,82 ppm aparece um multipeto referente aos hidrogênios metínicos α $\text{C}=\text{N}$, sendo este o único sinal sobreposto do espectro. Na região entre 3,845 e 3,91 ppm aparecem quatro dubletos todos com $^2J = 8,1$ Hz, referente ao acoplamento geminal dos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico. Em 4,667 e 5,026 ppm aparecem os dubletos dos hidrogênios benzílico-carbinólico com $^3J = 7,76$ Hz e $^3J = 3,99$ Hz respectivamente. Por último aparece um multipeto referente aos hidrogênios aromáticos entre 7,21 e 3,37 ppm.

Esta mesma reação foi testada alterando as condições reacionais, tais como a influência do solvente e a presença de ácidos de Lewis. Para estas reações não foi observado nenhum acréscimo na estereosseletividade da transferência do grupamento oxazolínico (Tabela 17).

Tabela 17. Diferentes condições de adição da oxazolina (**2**) ao benzaldeído (**40**)

Ácido de Lewis	Solvente	Rendimento (%)	d.r.
	THF	90	1:1
	THF/NMP	92	1:1
BF ₃ .Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	95	1:1
BF ₃ .Et ₂ O	THF	96	1:1
TiCl ₄	THF	93	1:1

Além destas reações, ainda foi realizada a reação entre (**2b**) com o *p*-metoxibenzaldeído (**42**) e o *p*-nitrobenzaldeído (**43**) (Esquema 45). Estes eletrófilos foram escolhidos devido a suas propriedades eletrônicas, de ativação de desativação do anel. Contudo nenhuma estereosseletividade foi observada.

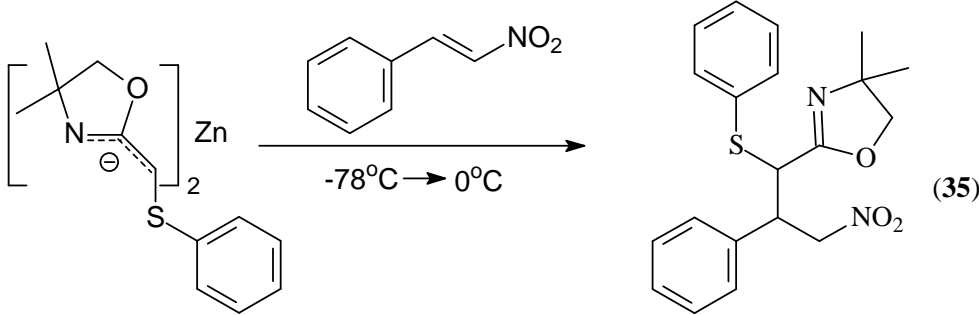


Esquema 45. Adição da oxazolina (**2**) aos aldeídos (**42**) e (**43**)

III.11. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO SOLVENTE NA REAÇÃO DE ADIÇÃO DA OXAZOLINA (3) NO NITROESTIRENO (11) E NO BENZALDEÍDO (40).

A oxazolina (3) foi submetida a reações com o nitroestireno (11) e com o benzaldeído (40) para se verificar a influência do solvente na diastereosseletividade dos produtos formados. Os resultados obtidos nestas condições estão expressos na Tabela 18.

Tabela 18. Variação do solvente na reação de adição da oxazolina (3) ao nitroestireno (11)

		
Solvente	(35 M1) (%)	(35 M2) (%)
THF*	78	22
THF/Benzeno* 1:1	81	19
Éter Etílico/THF*	85	15
Éter Etílico**	73	27

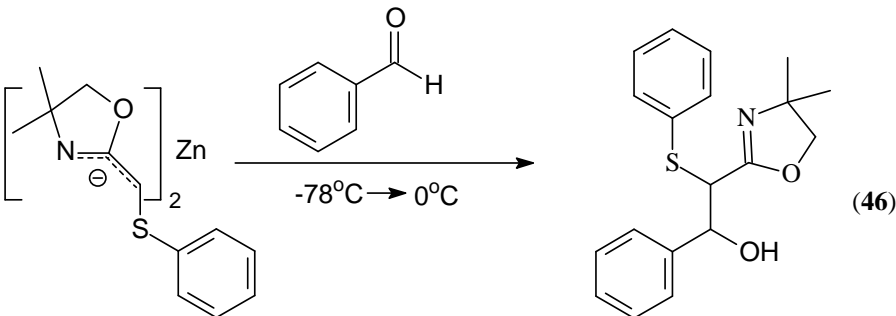
* Solução de ZnCl₂ em THF

** Solução de ZnCl₂ em Éter Etílico

As primeiras reações foram realizadas utilizando uma solução de ZnCl₂ em THF e o ânion gerado em diferentes solventes. O melhor resultado observado quando foi utilizado um sistema ânion foi preparado em éter etílico e o ZnCl₂ em THF. Quando foi utilizado ZnCl₂ em éter etílico e o ânion gerado também em éter etílico, ocorreu uma diminuição na estereosseletividade.

Com relação a adição ao benzaldeído primeiro foi realizado uma reação apenas com o ânion de lítio da oxazolina (**3**), foi observado a formação dos produtos de adição *sin:anti* na mesma proporção. Quando foi realizada a adição do reagente de zinco da oxazolina (**3**), foi observada uma pequena seletividade. A variação do solvente proporcionou um leve aumento da seletividade utilizando éter etílico como solvente (Tabela 19).

Tabela 19. Variação do solvente na reação de adição da oxazolina (**3**) ao benzaldeído (**40**)

		
Solvente	(%) (46a)	(%) (46b)
THF*	50	50
THF	63	37
THF/NMP	55	45
THF/Benzeno	65	35
Éter Etílico	69	31
Hexano	59	41

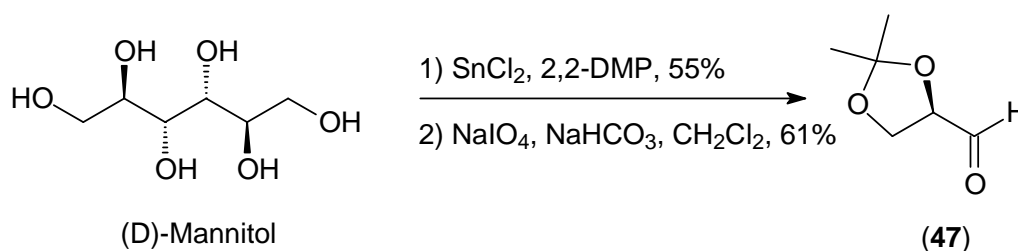
*Apenas o ânion de Lítio

III.12. ADIÇÃO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (**1**) AO (*R*)-2,3-O-ISOPROPILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (**47**) E AO (*R*)-2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (**49**)

Tendo em vista os resultados de estereosseletividade obtidas nas reações de adição de ânions de zinco a nitro-olefinas e a aldeídos, foi realizada a síntese dos

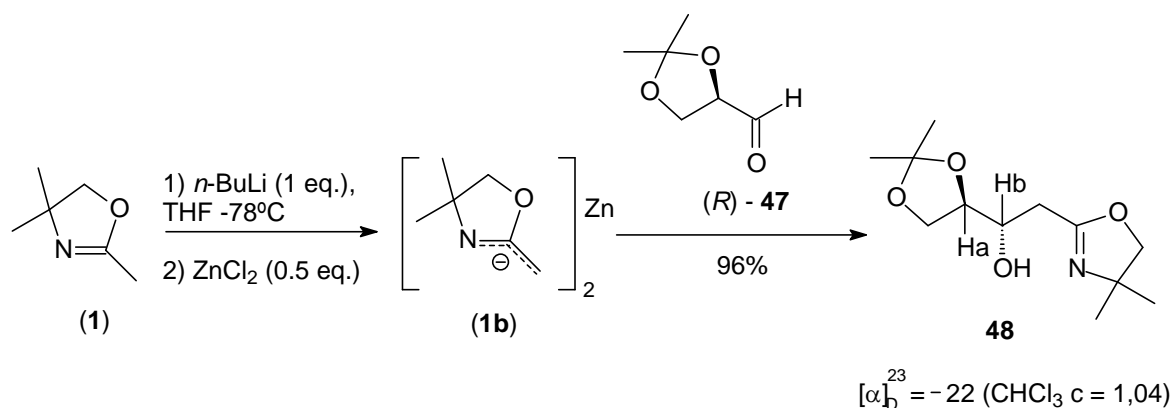
aldeídos quirais (**47**) e (**49**). Estes aldeídos são extensamente utilizados como eletrófilos, devido ao seu baixo custo de preparação e serem fonte de quiralidade em reações de adição estereosseletivas. Muitos nucleófilos são utilizados nestas reações de adição, dentre estes se destacam os reagentes de lítio, cobre⁷⁶, magnésio^{77, 78} e zinco^{79, 80}.

O aldeído (**47**) foi sintetizado a partir do D-mannitol, em duas etapas⁸¹. A primeira foi a proteção dos grupos OH, pela reação de transcetalização com 2,2-dimetoxipropano em 1,2-dimetoxietano com SnCl₂ como catalisador, em um rendimento de 55%. Na segunda etapa foi realizada a clivagem oxidativa com NaIO₄ em CH₂Cl₂, em um rendimento de 61% (Esquema 46). O aldeído (**47**) foi diretamente destilado, caracterizado por ¹H RMN e ¹³C RMN e utilizado na reação de adição para evitar a formação de produtos de polimerização.



Esquema 46. Método de preparo do aldeído (**47**)

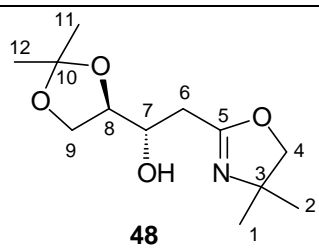
A reação de adição do ânion de zinco ao aldeído (**47**) (Esquema 47) foi realizada conforme procedimento padrão já descrito e a análise do bruto reacional por ¹H RMN mostrou apenas a formação de um diastereoisômero.



Esquema 47. Adição da oxazolina (**1**) ao aldeído (**47**)

Analisando o espectro de ^1H RMN do composto (**48**), o hidrogênio de C7 (Tabela 20) possui $^3J = 7,5$ Hz com o hidrogênio de C8 sugerindo que estes hidrogênios possam estar *anti*. Entretanto esta análise é bastante superficial e não esclarece a real estereoquímica desta molécula. Desta maneira se faz necessário a derivatização de (**48**) para a total elucidação da estereoquímica.

Tabela 20. Dados espectroscópicos do composto (**48**)



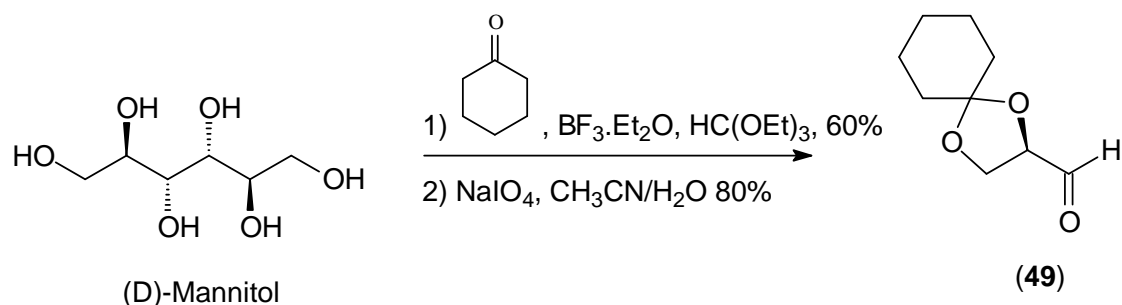
48

	δ (ppm) ^1H		J (Hz)	δ (ppm) ^{13}C	δ (ppm) DEPT 135
1	1,269	s, 3H		28,41	+
2	1,270	s, 3H		28,41	+
3				67,01	
4	3,92	s, 2H		78,66	-
5				164,7	
6	2,38 (H 6')	dd, 1H	$^2J = 16,7$ $^3J = 8,6$	31,2	-
	2,6 (H 6'')	dd, 1H	$^2J = 16,7$ $^3J = 3,2$		
7	3,83,	ddd, 1H	$^3J = 3,2$ Hz, $^3J = 7,5$ Hz, $^3J = 8,6$ Hz	69,7	+
8	3,99	m, 1H		67,2	-
9	3,99 (H 9')	m, 1H		77,7	+
	4,1 (H 9'')	m, 1H		77,7	+
10				109,4	
11	1,35	q, 3H	$^4J = 0,53$	25,25	+
12	1,41	q, 3H	$^4J = 0,53$	26,76	+
OH	4,64	s (largo), 1H			

CDCl₃ – TMS 0 ppm (400 MHz)

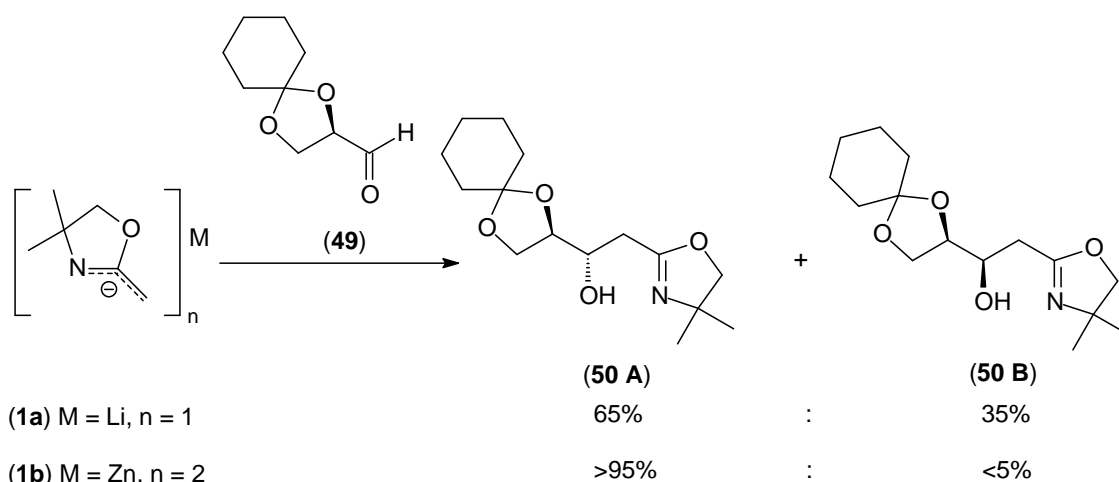
Devido aos problemas de polimerização do aldeído (**47**) e o ótimo resultado observado para a adição do reagente de zinco derivado da oxazolina (**1**), foi preparado o aldeído (**49**) o qual possui uma maior estabilidade à polimerização.

O aldeído (**49**) foi preparado em duas etapas (Esquema 48). Na primeira etapa foi preparado o di-cetal do (D)-mannitol com clícohexanona⁸², e a na segunda foi realizada a reação de clivagem oxidativa com NaIO₄ de maneira similar ao preparo do aldeído (**47**)⁸⁰.



Esquema 48. Método de preparo do aldeído (**49**)

A adição do ânion de lítio da oxazolina (**1**) ao aldeído (**49**) forneceu uma mistura de diastereoisômeros. Pela análise de ^1H RMN do bruto reacional não foi possível determinar a proporção dos diastereoisômeros, entretanto foi realizada a análise de ^{13}C RMN quantitativo, a proporção observada foi de 65% para 35%. A adição do reagente de zinco (**1b**) ao aldeído (**49**) levou a formação seletiva de um dos diastereoisômeros (Esquema 49) com os dados espectroscópicos são muito similares a adição ao aldeído (**47**).

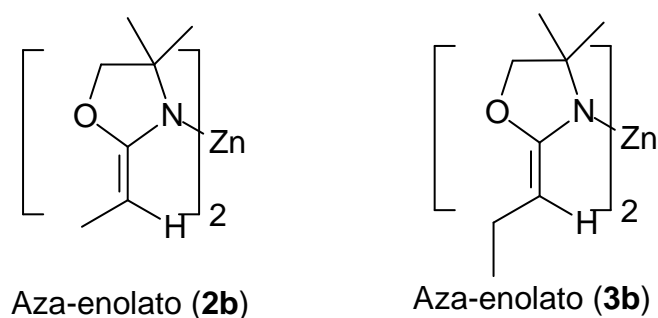


Esquema 49. Adição da oxazolina (1) ao aldeído (49)

III.13. PROPOSTA DE MODELO DE ADIÇÃO DO AZA-ENOLATO DE ZINCO (2B) E (3B) A NITRO-OLEFINA (11).

A estereoquímica do produto na reação entre um aza-enolato e um eletrófilo está diretamente ligada à geometria do aza-enolato formado. Como mencionado anteriormente (i.e. Introdução), existem duas propostas para se explicar a origem da estereosseletividade. Na primeira existe um equilíbrio de conformação entre os isômeros geométricos *E* e *Z*, e a velocidade da reação com o eletrófilo desloca o equilíbrio para a formação de um estado de transição mais estável. Na segunda são formados ambos isômeros geométricos *E* e *Z*, porém a relação entre *E/Z* depende apenas da sua estabilidade ou da base utilizada.

Com base na estereosseletividade dos produtos obtidos (Tabela 21), o produto *sin* é formado predominantemente. Portanto, utilizando a hipótese de que não exista um equilíbrio entre as geometrias dos enolatos e sim a formação preferencial do aza-enolato de geometria *Z* (2b) e (3b) (Figura 13). Utilizando o modelo de Zimmerman (MZ) para enolatos⁸³ podemos propor o seguinte arranjo espacial:

**Figura 13.** Geometria dos aza-enolatos (**2b**) e (**3b**)**Tabela 21.** Seletividade observados

Reagente	<i>Sin</i>	<i>Anti</i>
<p>Aza-enolato (2b)</p>	<p>>95%</p>	<p><5%</p>
<p>Aza-enolato (3b)</p>	<p>73,5%</p>	<p>26,5%</p>

O MZ é conhecido como modelo “do estado de transição quelado”. Este modelo é utilizado para prever a relação estrutura-seletividade de enolatos de lítio, boro, magnésio, e zinco. Segundo o MZ são possíveis quatro estados de transição para a condensação aldólica, reflexo das diferentes orientações dos enolatos (*E/Z*) com um aldeído ou cetona.

De acordo com estas informações foi aplicado o MZ para os ânions de zinco derivados da oxazolinas (**2**) e (**3**). A aproximação do reagente de zinco (Figura 14),

devido a estereoquímica *E* da dupla ligação do nitroestireno (**11**), forneceu apenas um estado de transição pseudo-cadeira (Figura 15).

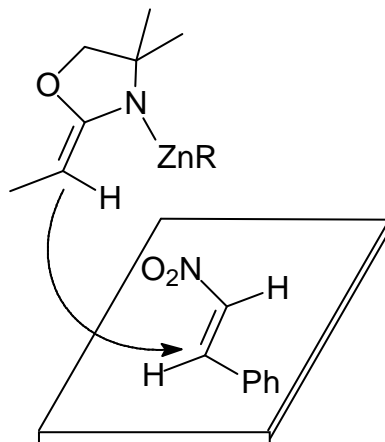


Figura 14. Modelo para a aproximação do aza-enolato.

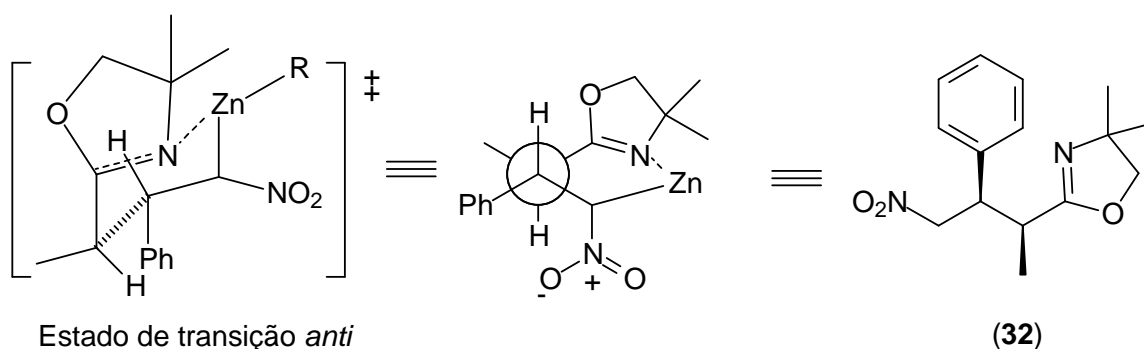


Figura 15. Estado de transição proposto

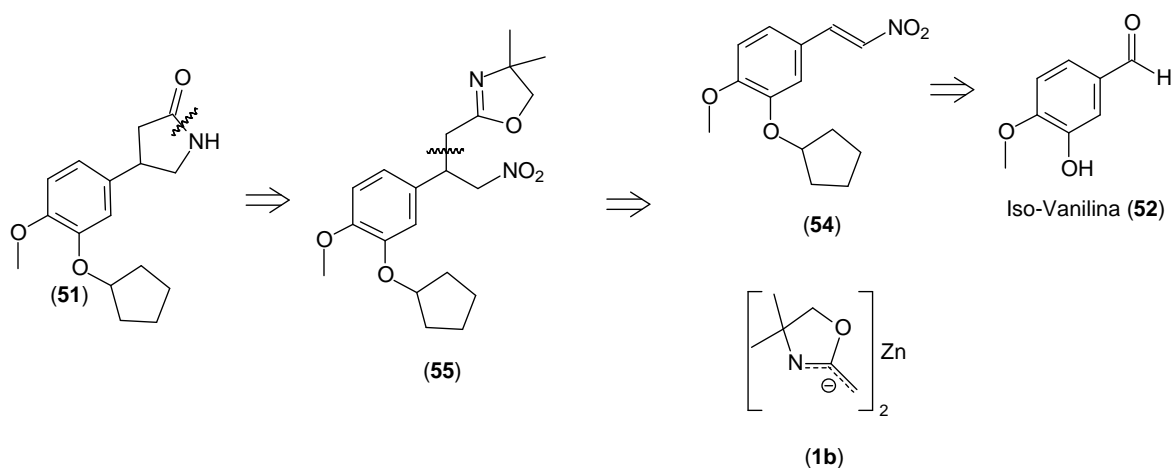
O produto observado para esta adição possui estereoquímica ($2S^*,3R^*$). Desta maneira sugerimos que o sistema passa por um estado de transição *anti*, porém na etapa de finalização da reação (adição de solução NH_4Cl) ocorre um giro dos grupos passando para a conformação mais estável. Isto explicaria a magnitude da constante de acoplamento de $J = 10,43 \text{ Hz}$ observada para o composto *sin* ($2S^*,3R^*$) maior do que para o composto *anti* ($2S^*,3S^*$)⁷⁵.

III.14. SÍNTESE DO (±)-ROLIPRAM (51)

III.14.1- PROPOSTA SINTÉTICA

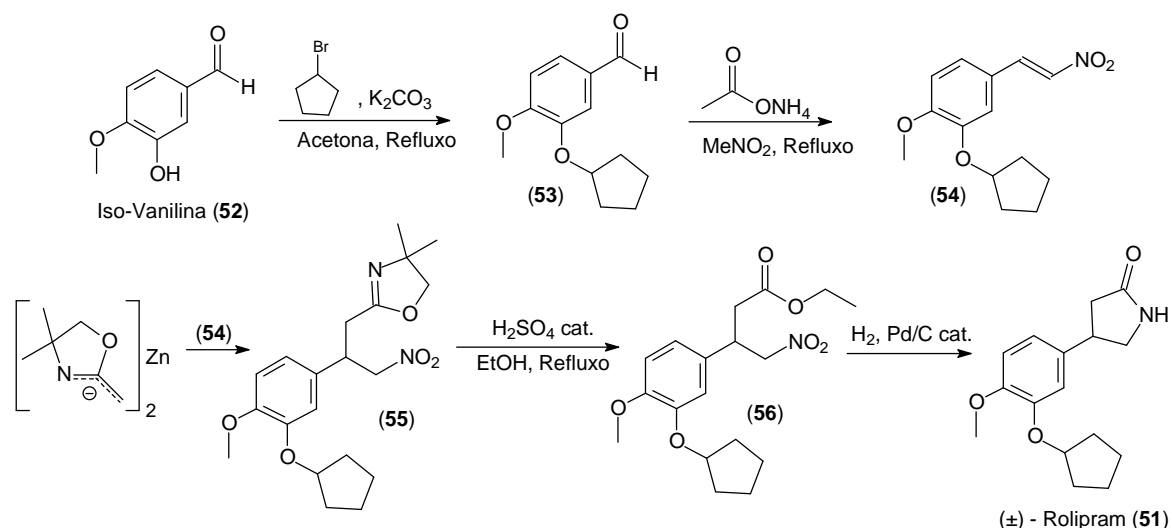
Utilizando-se da metodologia de adição de dioxazolinil-zinco à nitro olefinas α,β -insaturadas, para a preparação de γ -nitro oxazolininas foi proposta a síntese do (±)-rolipram (51).

A análise retrossintética mostra a possibilidade de se obter o (±)-rolipram, a partir do intermediário chave (55) preparado da adição do ânion de zinco (1b) a nitro-olefina (54) que é facilmente obtida da iso-vanilina (52) (Esquema 50).



Esquema 50: Análise retrossintética de obtenção do (±)-rolipram (51)

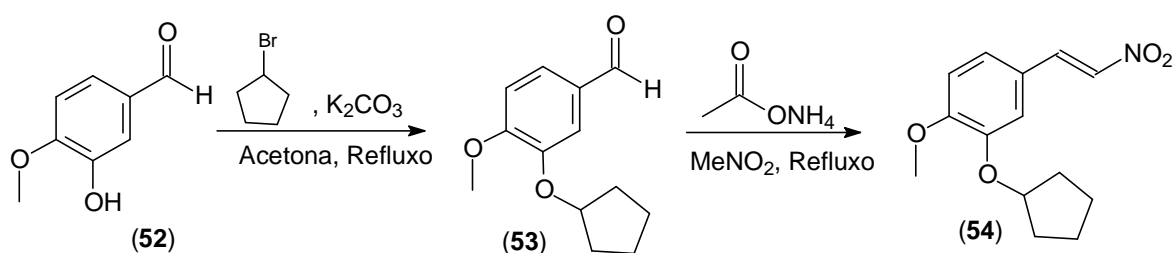
Na proposta sintética a nitro-olefina (54) pode ser produzida em duas etapas, na primeira o anel ciclopentílico é inserido na hidroxila fenólica utilizando brometo de ciclopentila em acetona e K_2CO_3 , seguido de reação com nitrometano e acetato de amônio. Na terceira etapa o intermediário (54) é produzido pela adição do ânion de zinco da oxazolina (1). Nas duas etapas finais é necessária a hidrólise da nitro-oxazolina para o respectivo éster seguido de redução do grupo nitro para se obter a lactama (51) (Esquema 51).



Esquema 51. Rota sintética proposta para o preparo do (±)-rolipram (51)

III.14.2. SÍNTESE DA NITRO-OLEFINA (54)

Para a síntese da nitro-olefina (54), foi realizada a proteção da hidroxila da iso-vanilina, utilizando brometo de ciclopentila e K_2CO_3 , em acetona, e em seguida foi realizada a condensação do aldeído (52) com nitrometano (Esquema 52).



Esquema 52. Preparo da nitro-olefina (54)

A nitro-olefina (54) foi caracterizada através de análises de 1H RMN e ^{13}C RMN. No espectro de 1H RMN, aparecem dois dubletos em δ 7,8 e 7,4 ppm com constantes de

acoplamento de 13,6 Hz, atribuído aos dois hidrogênios olefínicos, um duplo dubleto em δ 7,0 ppm com constantes 2,2 e 8,5 Hz, referente ao hidrogênio aromático na posição 6 do anel aromático. Em δ 6,94 ppm aparece um dubleto com constante de acoplamento de 2,2 Hz, do hidrogênio aromático na posição 2 do anel aromático. Em δ 6,83 ppm aparece um dubleto com constante de acoplamento de 8,3 Hz, do hidrogênio aromático na posição 5 do anel aromático. Em δ 4,73 ppm aparece um multipeto do hidrogênio carbinólico do anel ciclopentílico. Em δ 3,84 ppm aparece um singlete de três hidrogênios referentes a metoxila na posição 4 do anel aromático. Entre δ 1,7 e 2 ppm aparece um multipeto dos seis hidrogênios metilênicos do anel ciclopentílico, e em δ 1,5 a 1,65 ppm aparece um multipeto dos outros dois hidrogênios metilênicos do anel ciclopentílico, (Figura 16).

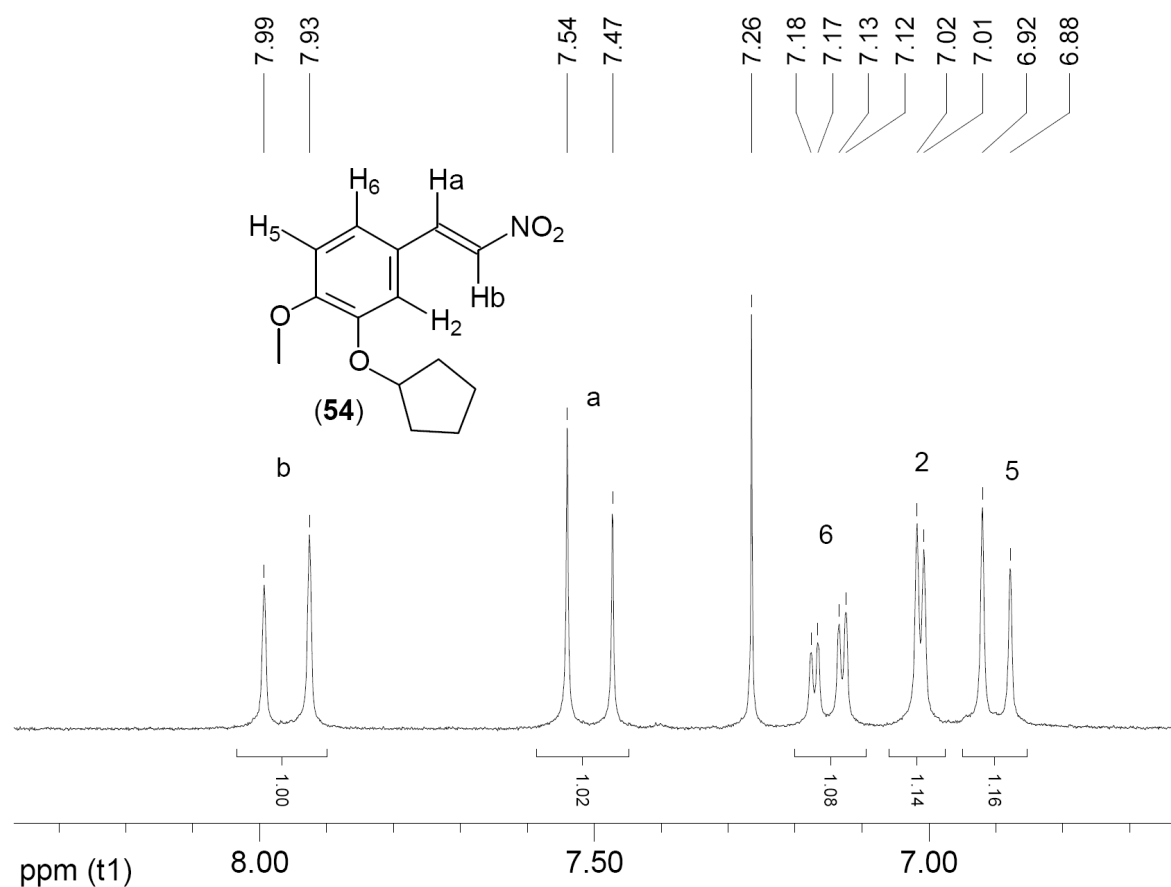
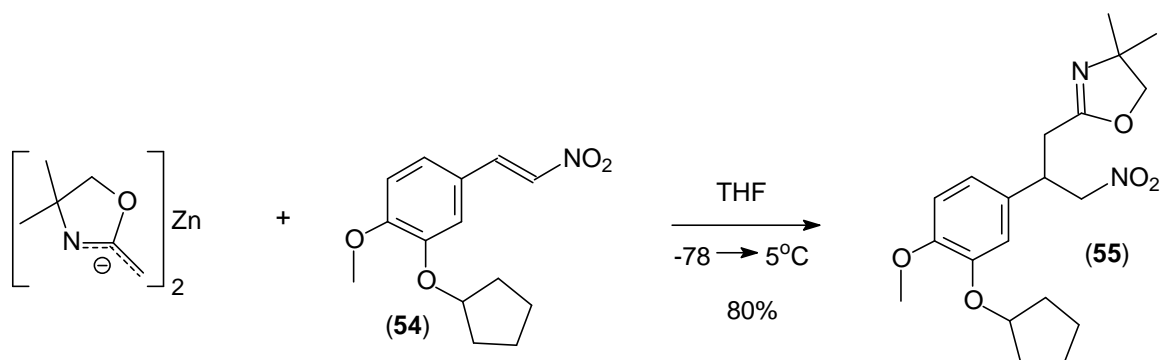


Figura 16. Porção do espectro de ^1H -RMN, do nitro-olefina (54)

III.14.3. ADIÇÃO DO DIOXAZOLINIL-ZINCO A NITRO OLEFINA (52)

A adição da oxazolina à nitro-olefina (**54**) foi realizada da mesma maneira descrita anteriormente em 80% de rendimento (Esquema 53). Um detalhe que deve ser mencionado é que a temperatura desta reação não ultrapassou 5°C, minimizando a formação de subprodutos.

A nitro-oxazolina (**55**) foi caracterizada através de análises de ^1H RMN e ^{13}C RMN. No espectro de RMN ^1H , muitos dos sinais característicos aparecem sobrepostos. Em δ 6,7 ppm aparece um multipeto dos hidrogênios aromáticos. Em δ 4,6 ppm aparecem dois dd, referentes aos hidrogênios metilênicos α -nitro, com constante de acoplamento geminal $^2J = 12,45$ Hz, e um sinal sobreposto atribuído ao hidrogênio carbinólico do anel ciclopentílico (Figura 17). Em torno de δ 3,8 ppm aparecem três sinais, o primeiro da metoxila, o segundo dos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico, e o terceiro do hidrogênio benzílico. Em δ 2,59 ppm aparece um dubleto com constante de acoplamento de 7,81 Hz, referente aos hidrogênios metilênicos da posição α -oxazolina. Entre δ 1,5 e 1,9 ppm aparecem dois multipletos dos hidrogênios metilênicos do anel ciclopentílico. Em δ 1,07 e 1,13 ppm aparecem os dois singletos das metilas do anel oxazolínico.



Esquema 53. Reação de adição da (**1**) a nitro-olefina (**53**)

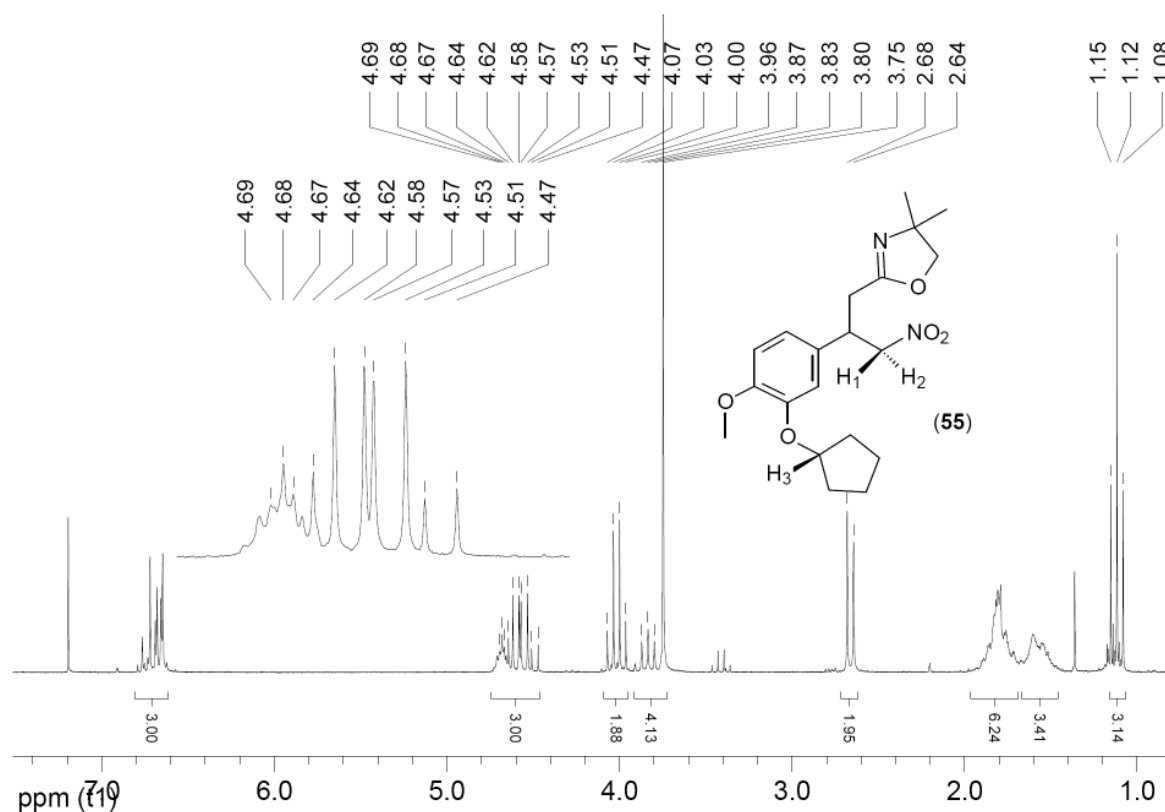
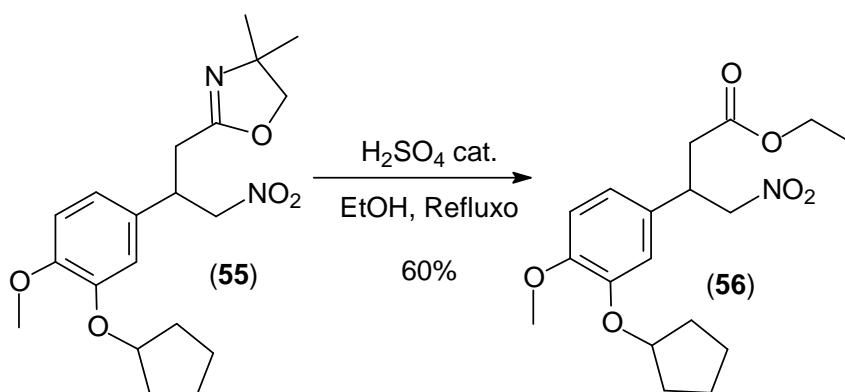


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN, do nitro-oxazolina (55)

III.14.4. HIDRÓLISE DA NITRO-OXAZOLINA (55)

A hidrólise da nitro-oxazolina (55), foi realizada com ácido sulfúrico catalítico, em etanol, sob refluxo, em um rendimento de 60 % (Esquema 54).



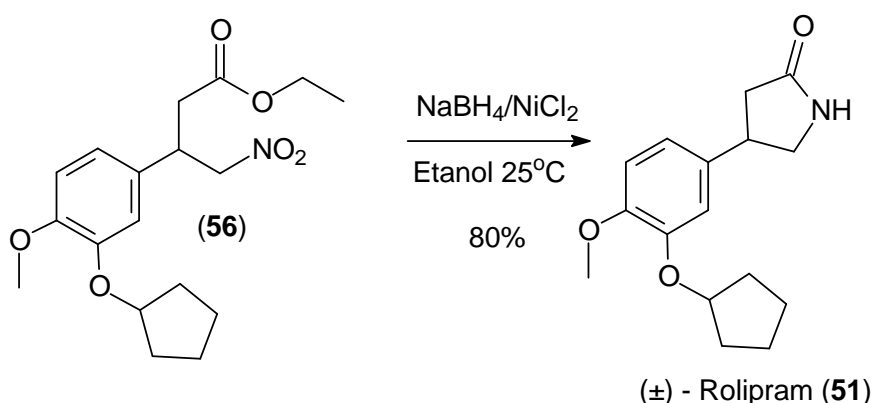
Esquema 54. Hidrólise da nitro-oxazolina (55).

A nitro-oxazolina (**56**) foi caracterizada através de análises de ^1H RMN, e ^{13}C RMN. No espectro de ^1H RMN, aparecem sinais parecidos com o do composto (**55**), com o desaparecimento de dois singletos das metilas do anel oxazolínico, e um singlete dos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico. Ainda há o aparecimento de um tripleto em δ 1,11 ppm e um quarteto em δ 4,08 ppm, ambos com $^3J = 7,08$ Hz.

III.14.5. PREPARO DO (\pm)-ROLIPRAM (**51**)

Duas tentativas de redução do nitro-éster (**54**) foram realizadas, no entanto em nenhuma se observou consumo do material de partida. Nestas foram utilizados os sistemas Pd/C 5%-acetato de etila e Pd/C 5%-DMF. Encontra-se na literatura moléculas análogas que são reduzidas por este sistema, por esta razão acredita-se que o catalisador estava envenenado.

Uma maneira alternativa foi utilizar sistema $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ em etanol. Neste caso o produto esperado foi observado em 80% de rendimento (Esquema 55).



Esquema 55. Redução do nitro-éster (**56**)

A lactama (**51**) foi caracterizada através de análises de ^1H RMN, e ^{13}C RMN. No espectro de ^1H RMN (Figura 18), na região de 1,5 a 2 ppm dois multipletos atribuídos aos hidrogênios metilênicos do anel ciclopentílico, já em 2,48 e 2,73 ppm aparecem dois dd

referentes aos hidrogênios metilênicos α carbonila. Em 3,39 ppm aparece um dd referente a um dos hidrogênios metilênicos α N-H, visto que na região entre 3,5 e 3,85 ppm aparece um multipeto integrando para 2 hidrogênios referente ao hidrogênio metilênico α N-H e ao hidrogênio benzílico, sobreposto ao singlete dos hidrogênios metílicos da metoxila. Entre 4,7 e 4,83 ppm aparece um multipeto do hidrogênio carbinólico do anel ciclopentílico. Em 6,43 ppm aparece um singlete do hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama, e por último em 6,79 ppm um multipeto referente aos hidrogênios aromáticos.

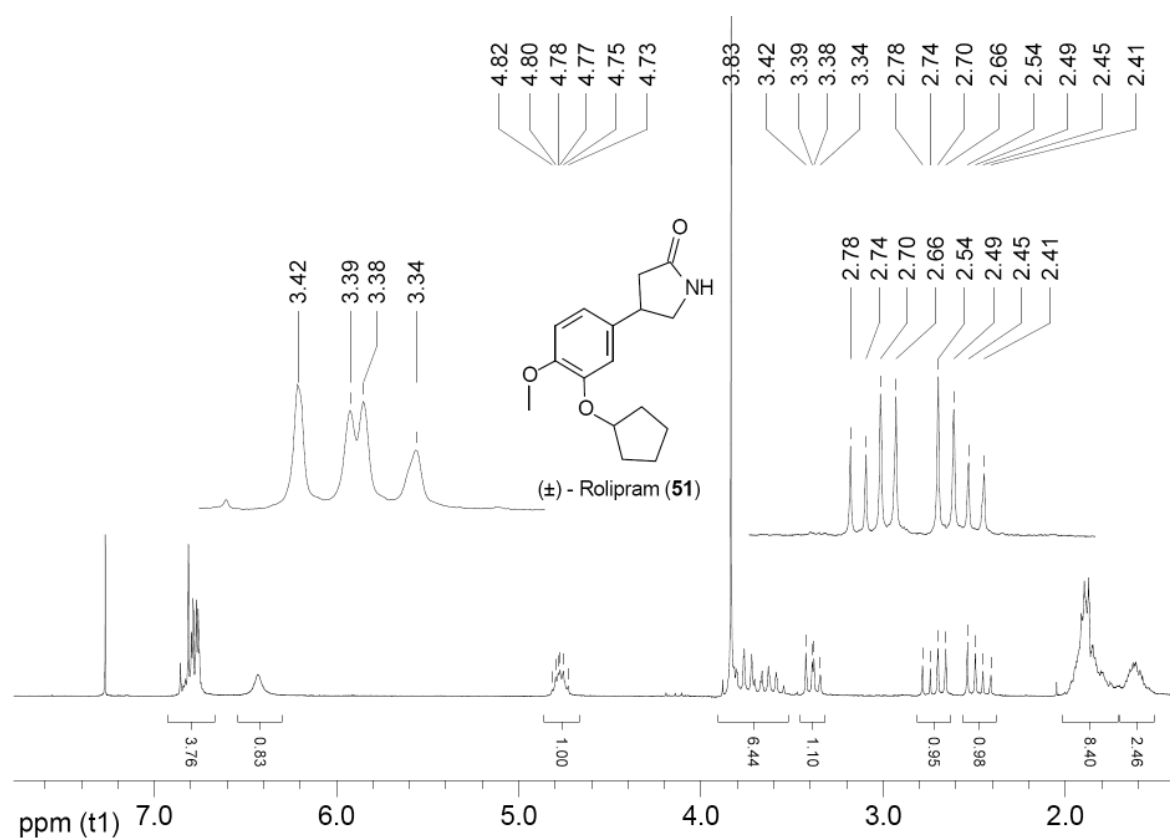


Figura 18. Espectro de ^1H -RMN do (±)-Rolipram (51)

IV. CONCLUSÃO

Os estudos realizados neste trabalho mostraram a possibilidade de adicionar reagentes de zinco, gerados a partir de 2-oxazolinas, a nitro-olefinas α,β -insaturadas em bons rendimentos. Foi possível ainda montar um modelo preliminar que justifica a estereosseletividade na transferência para as oxazolinas **(2)** e **(3)**

As adições com oxazolinas quirais também foram realizadas e os resultados parecem ser promissores. A adição da oxazolina contendo um α -sulfóxido quiral apresentou a formação dos dois antípodas, que são facilmente separáveis e permitira a síntese de moléculas com um centro *R* ou *S*. Porém a estereoquímica absoluta dos produtos ainda não foi determinada, mas com novas análises isto será possível.

A utilização do modelo de Zimmerman se mostrou eficaz para explicar a diferença observada na formação dos produtos *sin* e *anti*. Mais adiante, com os resultados dos cálculos teóricos será possível melhorar este modelo.

A adição da oxazolina **(1)** ao aldeído quiral **(47)** também proporcionou um excelente resultado, pois ocorreu a formação majoritária de dos diastereoisômeros, que permitira a síntese de lactonas de interesse biológico.

Ainda através desta nova metodologia foi possível realizar a síntese do fármaco (\pm)-Rolipram **(49)**, em bons rendimentos.

Como conclusão final, o uso de reagentes organometálicos derivados de oxazolinas como intermediários na formação de novas ligações carbono-carbono, e a compreensão do mecanismo envolvido abre boas perspectivas para a síntese de substâncias bioativas de interesse comercial.

V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Aspectos gerais

As análises de ^1H RMN a 200 MHz e ^{13}C RMN a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker ARX-200 (DQ-UFPR); ^1H RMN a 400 MHz e ^{13}C RMN a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance-400 (DQ-UFPR).

Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, tendo como referência TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (singlete), d (dubleto); t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete), td (triplo dubleto).

As análises de espectrometria na região do Infra-Vermelho foram registrados em um espectrômetro Bomem da Hartmann & Braun com transformada de Fourier, modelo B-100 (DQ-UFPR). As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre pastilhas de KBr ou na forma sólida dispersa em KBr, e as absorções estão expressas em

Nas purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 60 com 70-230 mesh ASTM Merck, e foi adotado o procedimento “flash” sob média pressão.

As análises em cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de vidro 2 cm x 5 cm para CCD analítica, utilizou-se sílica gel 60 G Merck e revelou-se com iodo molecular ou utilizando-se um atomizador contendo uma solução de 1 g de vanilina, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado e 100 mL de etanol. Para placas utilizando sílica gel com indicador de fluorescência, utilizou-se câmara de visualização equipada com lâmpada de ultra violeta com comprimento de onda de 254 nm.

Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios, operando a pressão reduzida (20-30 mm Hg).

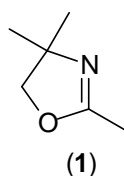
Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura⁸⁴. Os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

V.1. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (1), (2), (3) E (10)

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 25,9 mL (270 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol, e 15,46 mL (270 mmol) de ácido acético. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 4 horas. Após este período o resíduo bruto foi destilado, sendo recebido em 200 mL de hexano. A fase aquosa foi separada e extraída com hexano (3x50 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com Na₂SO₄ anidro e destilada até retirar todo hexano. Após o hexano ser destilado o balão foi resfriado até temperatura ambiente, então foi introduzido CaH₂. Após um período de 10 minutos o resíduo foi novamente destilado sob atmosfera de argônio. Um líquido incolor foi obtido, gerando 24,44 g do composto (1), em 80 % de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

2,4,4-Trimetil-2-oxazolina (1):

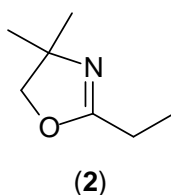


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,85 (s, 6H); 2,50 (s, 3H); 4,40 (s, 2H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 13,74; 28,15; 66,76; 78,90; 162,64.

Líquido incolor, rendimento de 80%

2-Etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2):



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,18 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 3H); 1,27 (s, 6H); 2,26 (q, $^3J = 7,5$ Hz, 2H); 3,9 (s, 2H).

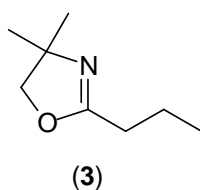
^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 167.046; 78.971; 66.821; 28.436; 21.594; 10.435.

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 1673

E.M. m/z (abund. relativa %): 127 (29); 112 (70); 97 (59); 84 (44); 56 (100)

Líquido incolor, rendimiento de 80%

2-Propil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**3**):



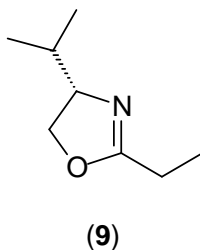
^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,96 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H); 1,27 (s, 6H); 1,65 (hex, $^3J = 7,4$ Hz, 2H); 2,23 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H); 3,9 (s, 2H)

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 165,91; 78,87; 66.84; 30,01; 28,47; 19,5; 13.63.

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 1662

Líquido incolor, rendimiento de 75%

(S)-2-Etil-4-isopropil-2-oxazolina (**9**)



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,87 (d, $^3J = 6,78$ Hz, 3H); 0,96 (d, $^3J = 6,78$ Hz, 3H); 1,18 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,29 (qd, $^5J = 1,16$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz, 2H); 3,83-3,92 (m, 1H); 3,93 (t, $^2J = 7,7$ Hz, $^3J = 7,7$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $^2J = 7,7$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 168,4; 71,9; 69,8; 32,5; 21,5; 18,7; 17,9; 10,6

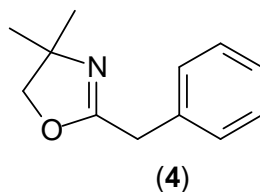
Líquido incolor, rendimiento de 70%

V.2. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (4) E (7).

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética, Dean-Stark e condensador de refluxo, foram adicionados 3,39 g (38 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol, 5 g (36,72 mmol) de ácido fenil acético e 50 mL de xileno. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 48 horas. Após este período o solvente foi evaporado em um evaporador rotatório, diluído com acetato de etila e lavado com NaHCO₃. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada e destilada sob pressão reduzida. Um líquido incolor foi obtido, gerando 5,21 g do composto (4) em 75 % de rendimento.

Dados espectroscópicos:

2-Benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (4)

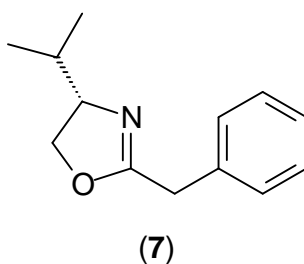


¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ: 1,28 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 3,9 (s, 2H); 7,2 – 7,38 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ: 164,41; 135,35; 128,8; 128,63; 126,96; 79,39; 67,02; 34,94; 28,33.

IV (ν_{max}, filme, cm⁻¹): 1663

Líquido incolor, rendimento de 75%

(S)-2-Benzil-4-isopropil-2-oxazolina (7)

¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 0,86 (d, ³J = 6,77 Hz, 3H); 0,95 (d, ³J = 6,77 Hz, 3H); 1,68 – 1,81 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,86 – 3,95 (m, 2H); 4,15 – 4,24 (m, 1H); 7,2 – 7,32 (m, 5H);

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 165,66; 135,37; 128,88; 128,52; 126,89; 72,05; 70,25; 34,88; 32,56; 18,75; 18,08.

IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1667; 982; 718

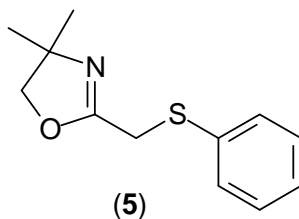
Líquido incolor, rendimento de 80%

V.3. MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS OXAZOLINAS (5) E (8).

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética, Dean-Stark e condensador de refluxo, foram adicionados 2,85 g (32 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol, 5 g (29,72 mmol) de ácido fenil tioacético, 50 mL de xileno e quantidade catalítica de H₃BO₃. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 48 horas. Após este período o solvente foi evaporado em um evaporado rotatório, diluído com acetato de etila e lavado com NaHCO₃. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada e destilada sob pressão reduzida. Um líquido levemente verde foi obtido, gerando 5,13 g do composto **(5)**, em 75% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

2-Metil(tiofenil) -4,4-dimetil-2-oxazolina (**5**):



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,19 (s, 6H); 3,66 (s, 2H); 3,9 (s, 2H); 7,17 – 7,32 (m, 3H); 7,41 – 7,48 (m, 2H).

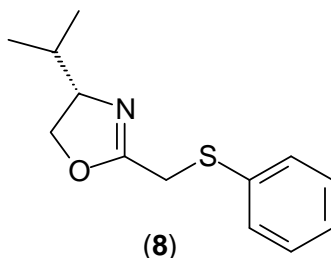
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz - CDCl_3) δ : 162,02; 134,73; 130,39; 128,87; 126,9; 79,62; 67,36; 31,18; 28,12.

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1663

E.M. m/z (abund. relativa %): 221 (100); 206 (14); 160 (11); 123 (52); 109 (20); 82 (43)

Líquido levemente verde, rendimento de 75%

(S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (**8**)



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,81 (d, $^3J = 6,77$ Hz, 3H); 0,88 (d, $^3J = 6,77$ Hz, 3H); 1,67 (oct, $^3J = 6,77$ Hz, 1H); 3,66 (dd, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $^2J = 14,5$ Hz, $^2J = 0,7$ Hz, 1H); 3,85 – 3,92 (m, 1H); 3,98 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 1H); 4,26 dd, ($^3J = 8,6$ Hz, $2J = 9,63$ Hz, 1H); 7,18 – 7,24 (m, 1H); 7,26 – 7,32 (m, 2H); 7,42 – 7,46 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz - CDCl_3) δ : 163,58; 135,01; 129,97; 128,9; 126,76; 72,29; 70,69; 32,44; 30,95; 18,64; 18,03

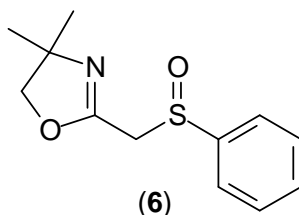
IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1663

Líquido levemente verde, rendimento de 70%

V.4. PREPARO DA 2-METIL(FENIL-SULFINIL)-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (6)

Em um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 3 g (13,56 mmol) de 2-feniltio-4,4-dimetil-2-oxazolina (**5**), 20 mL de metanol e 2,7 mL de uma solução 5 mol/L de H₂O₂. A mistura foi aquecida até 50°C e permaneceu sob agitação durante 3 dias. Após este período foi adicionado lentamente 10 mL de uma solução saturada de Na₂SO₃. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x60 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash, com fase móvel acetato de etila. Um líquido viscoso incolor foi obtido, gerando 2,56 g do composto (**6**) em 80 % de rendimento.

Dados espectroscópicos de (**6**):



¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ: 1,18 (s, 6H); 3,65 (d, ²J = 13,4 Hz, 1H); 3,87(d, ²J = 13,4 Hz, 1H); 3,87 (d, ²J = 8,18 Hz, 1H); 3,9 (d, ²J = 8,18 Hz, 1H); 7,5 – 7,56 (m, 3H); 7,67 – 7,72 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ: 157,1; 142,94; 131,75; 129,26; 124,44; 79,62; 67,65; 55,68.

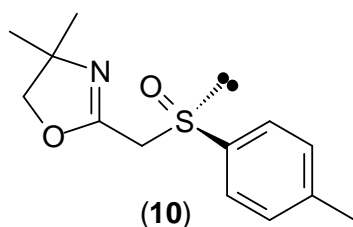
IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1661; 1306, 1040

Líquido viscoso, rendimento de 80%

V.5. PREPARO DA (*R*)-2-METIL(4-METILFENIL-SULFINIL)-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (10).

Em um Balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio foram adicionados 1,84 mL (14 mmol) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolina e 27 mL de THF. A solução foi resfriada até -78°C e após a estabilização da temperatura foram adicionados 14 mmol de *n*-BuLi. Após um período de 30 minutos à -78°C , uma solução de (*S*)-mentil-*p*-toluenosulfonato [2 g (6,79 mmol) em 10 mL de THF] foi adicionado via cânula. Depois de 1 hora foram adicionados 20 mL de um solução de NH_4Cl saturada. A aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3x30 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash, utilizando como fase móvel acetato:de etila. Um sólido amarelo pálido foi obtido, gerando 1,5 g do composto (10), em 83 % de rendimento.

Dados espectroscópicos de (10):



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,62 (d, $^2J = 13,3$ Hz, 1H); 3,86 (d, $^2J = 13,3$ Hz, 1H); 3,87 (d, $^2J = 8,18$ Hz, 1H); 3,9 (d, $^2J = 8,18$ Hz, 1H); 7,3 – 7,36 (m, 2H); 7,56 – 7,6 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz - CDCl_3) δ : 157,19; 142,33; 139,75; 129,92; 124,45; 79,58; 67,62; 55,80; 28,21; 28,17; 21,47.

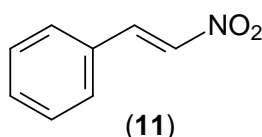
IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1678; 1291; 1045; 977.

V.6 - MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS (11), (12), (16), (17) E (18)

Em um balão de 250 mL, com duas bocas e equipado com agitação magnética foram adicionados 5 g (4,81 mL) (47,12 mmol) de benzaldeído, 3 g (2,7 mL) (50 mmol) de nitrometano e 50 mL de metanol. A solução foi resfriada até -10°C e então foi adicionado lentamente 6,25 mL de uma solução 8 mol/L de NaOH resfriada. Após a adição do NaOH a temperatura foi aumentada até à ambiente. Após um período 15 minutos foram adicionados 35 mL de água gelada e imediatamente transferido para um erlenmeyer de 250 mL contendo 25 mL de solução de HCl 4 mol/L. Um precipitado cristalino foi formado e este foi filtrado e lavado com água gelada. O resíduo foi recristalizado utilizando etanol como solvente, gerando 6,32 g do composto (11) em 92% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

1-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno (11):



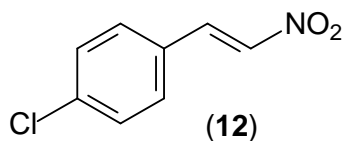
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7,4–7,55 (m, 4 H), 7,6 (d, $^3J = 13,5$ Hz, 1 H), 7,8 (d, $^3J = 13,5$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 129,19, 129,45, 130,13, 132,19, 137,19, 139,15.

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1632, 1513, 1496, 1344;

Sólido amarelo claro, rendimento de 92%.

1-chloro-4-((E)-2-nitrovinil)benzene (**12**):



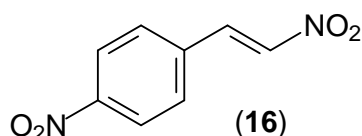
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)δ: 7.32–7.42 (m, 4 H), 7.5 (d, *J*=13.68 Hz, 1 H), 7.9 (d, *J*=13.68 Hz, 1 H), 1 H), 7,52 (d, ³*J* = 13,56 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 13,56 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz)δ: 128.52, 129.73, 130.24, 137.41, 137.66, 138.32.

IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1631, 1517, 1500, 1491, 1340.

Sólido amarelo claro, rendimento de 90%.

1-nitro-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (**16**):



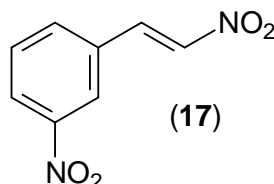
¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆, 400 MHz)δ: 8,0 (d, ³*J* = 8,92 Hz, 2 H), 8,15 (d, ³*J* = 13,7 Hz, 1 H), 8,2 (d, ³*J* = 13,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, ³*J* = 8,92 Hz, 2 H);

¹³C NMR (CDCl₃/DMSO-d₆, 100 MHz) δ: 123,94; 130,52; 136,2; 136,6; 140,68; 148,9

IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1640, 1604, 1531, 1345

Sólido amarelo pálido, rendimento de 85%.

1-nitro-3-((E)-2-nitrovinil)benzeno (**17**):



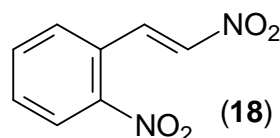
¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆, 400 MHz)δ: 7,7 (t, ³*J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, ³*J* = 13,7 Hz, 1 H); 7,96–8,02 (m, 1 H), 8,1 (d, ³*J* = 13,7 Hz, 1 H), 8,3–8,37 (m, 1 H), 8,51 (t, ⁴*J* = 1,8 Hz, 1 H)

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$, 100 MHz) δ : 123,64; 126,03; 130,57; 131,9; 134,8; 136,4; 139,5; 148,61

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1640, 1553, 1527, 1509, 1351

Sólido amarelo pálido, rendimento de 82%.

1-nitro-2-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno (**18**):



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,44 (d, $^3J = 13,5$ Hz, 1 H), 7,61–7,65 (m, 1 H), 7,68–7,74 (m, 1 H), 7,75–7,8 (m, 1 H), 8,22 (dd, $J = 8,13$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $^3J = 13,5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 125,7; 126,3; 129,6; 132,0; 134,2; 135,4; 139,9; 148,2

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1553, 1522, 1348

Sólido amarelo pálido, rendimento de 83%

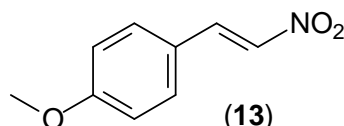
V.7 - MÉTODO GERAL DE PREPARO DAS NITRO-OLEFINAS (13), (14) (15) E (19)

Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 5 g (36,72 mmol) de 4-metoxi-benzaldeído, 2,83 g (36,72 mmol) de acetato amônia e 50 mL de nitrometano. A solução foi aquecida até 50°C durante 2 horas. Ainda quente, foram adicionados 20 mL de água gelada, formando um precipitado. O produto foi solubilizado em éter etílico, e as fases foram separadas, a aquosa foi extraída mais duas vezes com éter etílico, agrupadas, secas com Na_2SO_4

anidro e concentradas. O resíduo foi recristalizado utilizando etanol como solvente, gerando 5,98 g do composto **(13)** em 91% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

1-metoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno **(13)**:



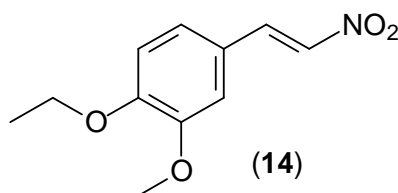
¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3H); 6,94 (d, ³*J* = 8,54 Hz, 2H); 7,5 (d, ³*J* = 13,7 Hz, 1H) 7,5 (d, ³*J* = 9,04 Hz, 2H), 7,96 (d, ³*J* = 13,7, 1H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 55,50; 114,91; 122,55; 131,14; 135,04; 139,01; 162,95.

IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1625, 1603, 1573, 1516, 1499, 1328, 1310, 1254

Sólido amarelo, rendimento de 91%

1-etoxi-2-metoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno **(14)**:

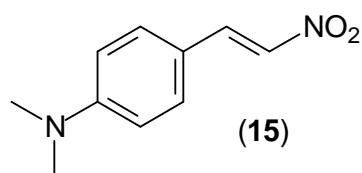


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,5 (t, *J* = 7,08 Hz, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,17 (q, *J* = 7,08 Hz, 2H); 6,9 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J*₁ = 1,96 Hz e *J*₂ = 8,3 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 13,68 Hz, 1H); 7,97 (d, *J* = 13,68 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 14,54; 56,02; 64,51; 110,52; 112,63; 122,55; 124,60; 135,03; 139,38; 149,69; 152,27.

Sólido amarelo, rendimento de 91%

N,N-dimetilamina-4-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno (**15**):



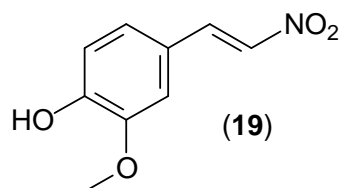
¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 3,0 (s, 6H); 6,6 (d, *J* = 8,54 Hz, 2 H); 7,35 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H); 7,42 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H) 7,89 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 40,02; 111,90; 117,19; 131,45; 132,05; 140,30; 152,98.

IV (*v*_{max}, KBr, cm⁻¹): 1598, 1535, 1485, 1325

Sólido vermelho, rendimento de 93%.

2-metoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)fenol (**19**):



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)δ: 3,96 (s, 3 H); 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 7,0 (d, *J* = 1,96, 1 H); 7,14 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,96 Hz, 1 H); 7,52 (d, *J* = 13,56 Hz, 1 H); 7,96 (d, *J* = 3,56 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)δ: 56,1; 110,14; 115,3; 122,43; 124,91; 135,01; 139,46; 147,06; 149,75

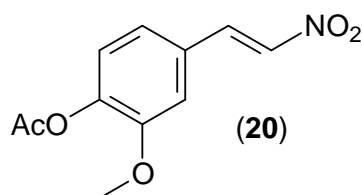
IV (*v*_{max}, KBr, cm⁻¹): 3473, 1603, 1519, 1489, 1359, 1291

Sólido amarelo, rendimento de 85%

V.8 - PREPARO DA NITRO-OLEFINA (20)

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética e a 0 °C foram adicionados 2,12 g (10,8 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxinitroestireno (**19**), 1,75 mL (21,6 mmol) de piridina, 20 mL de benzeno e por último lentamente 1,54 mL (21,6 mmol) de cloreto de acetila. Após um período de 30 minutos foram adicionados 30 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com diclorometano 3X50 mL. As fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por recristalização utilizando CH₂Cl₂/hexano 1:1, gerando 2,43 g do composto (**20**), um sólido de coloração amarelo, em 60% de rendimento.

Dados espectroscópicos de (**20**):



¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 7,07 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,145 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 13,43, 1H); 7,71 (d, *J* = 13,67 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 20,59; 56,04; 112,09; 122,49; 123,87; 128,87; 137,18; 138,42; 142,98; 151,84; 168,51.

IV (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 1745, 1520, 1503, 1348, 1307, 1232

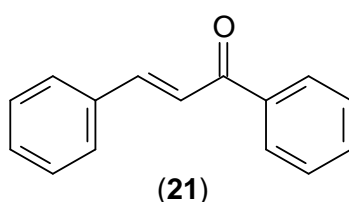
Sólido amarelo, rendimento de 60%.

V.9. PREPARO GERAL DE PREPARO DAS CHALCONAS (21) E (22)

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10 mL de água destilada, 10 mL de etanol e 2,2 g (55 mmol) de NaOH. A solução foi imersa em um banho de gelo então

foram adicionados 5,2 g (43 mmol) de acetofenona. Com forte agitação foram adicionados lentamente 4,4 mL (43 mmol) de benzaldeído. A temperatura foi controlada, permanecendo abaixo de 25°C, e permaneceu sob agitação durante 3 horas. Após este período a reação foi resfriada em banho de gelo, filtrada a vácuo e lavada com água gelada. O resíduo foi seco sob auto vácuo, e considerado puro para próxima etapa. O rendimento obtido foi de 90 % sendo este um sólido amarelo.

Dados espectroscópicos de **(21)**:

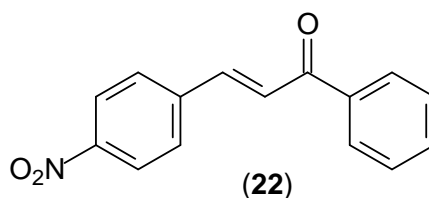


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 7,35 – 7,41 (m, 3H); 7,44 – 7,58 (m, 4H); 7,58 – 7,64 (m, 2H); 7,8 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,98 – 8,0 (m, 2H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 190,41; 144,75; 138,11; 134,79; 132,75; 130,50; 128,90; 128,57; 128,45; 128,41; 121,97.

Sólido amarelo, rendimento de 90%.

Dados espectroscópicos de **(21)**:



¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 7,5 – 7,57 (m, 2H); 7,59 – 7,7 (m, 3H); 7,83 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,9 – 7,95 (m, 1H); 8,0 – 8,08 (m, 2H); 8,23 – 8,3 (m, 1H); 8,51 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H).

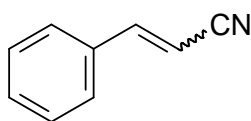
^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) δ : 189,65; 148,73; 141,61; 137,57; 136,66; 134,30; 133,30; 130,04; 128,80; 128,59; 124,64; 122,35.

Sólido amarelo, rendimento de 90%.

V.10. PREPARO DA CIANOOLEFINA (23)

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo foram adicionados 40 mL (30,37 g, 740 mmol) de acetonitrila e 3,3 g, (50 mmol) de hidróxido de potássio. Após a adição dos reagentes a mistura foi aquecida até refluxo durante 30 minutos. Após este período foram adicionados 5,3 g (50 mmol) de benzaldeído previamente solubilizado em acetonitrila (10 mL). A mistura permaneceu sob agitação durante 5 minutos, então foram adicionados 50 g de gelo picado. As fases foram separadas, extraídas com éter etílico (3x50 mL), juntas, secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por destilação sob pressão reduzida. O produto foi obtido em 60 % de rendimento sendo um líquido incolor.

Dados espectroscópicos de (23):



(23)

^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) δ : isômero E δ : 5,87 (d, J = 16,6 Hz, 1H); 7,30 – 7,60 (m, 6H); isômero Z δ : 5,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 12,2 Hz, 1H); 7,30 – 7,60 (m, 5H).

^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) δ : isômeros E δ : 96,23; 118,08; 127,28; 129,03; 130,89; 133,40; 150,50.

Líquido incolor, rendimento de 60%.

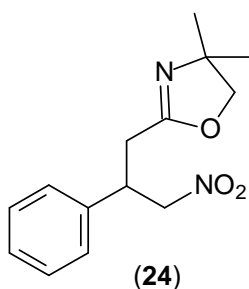
V.11. MÉTODO GERAL DE PREPARO DO REAGENTE DE ZINCO OXAZOLÍNICO

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foram adicionados (4,4 mmol) da oxazolina, 9 mL de THF e resfriada até -78°C. Após a estabilização da temperatura foram adicionados 4,84 mmol de *n*-BuLi. Após um período de 30 minutos, foram adicionados 4,4 mL de uma solução 0,5 mol/L de ZnCl₂. Após um período de 15 minutos a -78 °C o balão reacional foi transferido para um banho de gelo, permanecendo durante 15 minutos a 0 °C e novamente foi resfriado a -78 °C para a adição do eletrófilo.

V.12. MÉTODO GERAL DE ADIÇÃO DO DIOXAZOLINILZINCO (1B) À NITRO-OLEFINAS, ALDEÍDOS, CHALCONAS E À CIANO-OLEFINA (23)

Em um balão de 25 mL foram adicionados (2 mmol) do eletrófilo e 5 mL de THF. Esta solução foi transferida via cânula para o balão onde foi preparado 2,2 mmol de dioxazolinilzinco (**1b**) (item V.11), a -78°C. Após a adição do eletrófilo a temperatura foi aumentada lentamente e acompanhada por CCD durante este período. Assim que a temperatura chegou à ambiente, foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas, e extraídas com acetato de etila (3x30 mL). As fases orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução saturada saturada de NaHCO₃, secas com Na₂SO₄ anidro e concentrada. O produto foi purificado utilizando cromatografia flash.

Dados espectroscópicos (24):

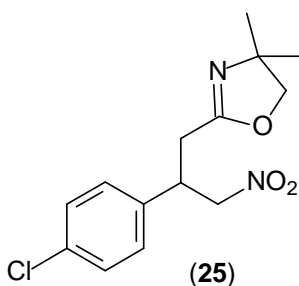


¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ: 1,10 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 2,65 (dd, *J* = 7,6 Hz e *J* = 15 Hz, 1H); 2,7 (dd, *J* = 8 Hz e *J* = 15 Hz, 1H); 3,83 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H); 3,86 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 3,9 (dddd, *J* = 6,67 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 8,0 Hz e *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,67 (dd, *J* = 12,8 Hz e *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,78 (dd, *J* = 12,8 Hz e 6,67 Hz, 1H) 7,2 – 7,36 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ: 28,17; 28,2; 32,1; 41,1; 67,2; 79,1; 79,47; 127,4; 127,9; 128,9; 138,3; 162,5.

Líquido viscoso amarelo, rendimento de 96%

Dados espectroscópicos (25):

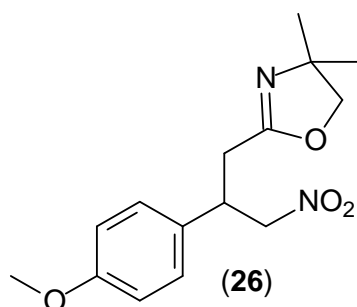


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,05 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 2,57 (dd, *J* = 7,81 Hz e *J* = 2,44 Hz, 2H); 3,77 (s, 1H); 3,78 (s, 1H), 3,73 – 3,94 (m, 1 H); 4,56 (dd, *J* = 12,69 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,7 (dd, *J* = 12,69 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H); 7,06 – 7,27 (m, 4H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 162,21; 136,81; 133,85; 129,12; 128,79; 128,75; ;79,19; 79,14; 40,47; 31,88; 28,19; 28,15.

Líquido amarelo, rendimento de 73%.

Dados espectroscópicos (**26**):

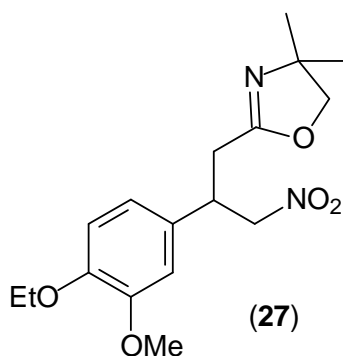


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ : 1,12 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 2,80 (dd, $J = 3,9$ Hz $J = 7,57$, 2 H); 3,78 (s, 3H); 3,7 – 3,9 (m, 3H); 4,61 (dd, $J = 7,82$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 1H) 4,77 (dd, $J = 6,84$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H); 7,17 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ : 32,12; 40,36; 55,22; 79,66; 79,78; 114,29; 128,50; 128,54; 130,23; 159,18; 170,42.

Líquido amarelo, rendimento de 75%.

Dados espectroscópicos (**27**):

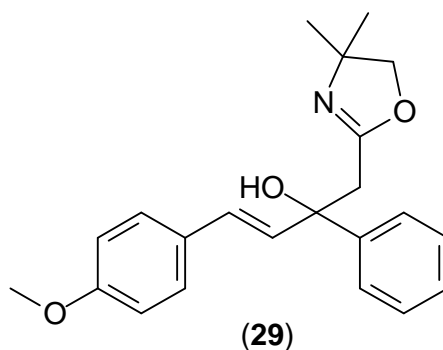


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ : 1,07 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,37 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H); 2,59 (d, $J = 7,81$, 2H); 3,7-3,9 (m, 5H); 4,00 (q, $J = 7,08$, 2H), 4,55 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 8,06$ Hz, 1H); 4,68 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 6,83$ Hz, 1H); 6,6 – 6,8 (m, 3H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ : 149.28; 147.83; 130.61; 119.2; 112.7; 110.98; 110.9; 79.6; 79.1; 67.1; 64.2; 55.9; 40.7; 32.1; 28.2; 28.1; 14.7.

Líquido amarelo, rendimento de 60%.

Dados espectroscópicos de **(29)**:

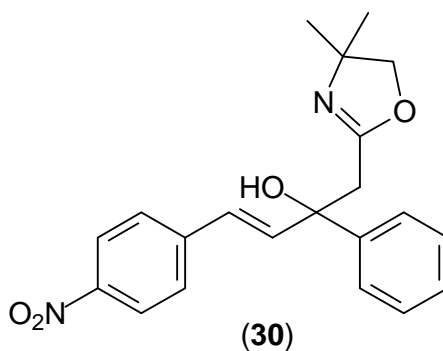


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1.15 (s, 3H); 1.22 (s, 3H); 3.01 (s, 2 H); 3.8 (d, ²J = 8,4 Hz, 1H); 3.86 (d, ²J = 8,4 Hz, 1H); 6.47 (d, ³J = 16,0 Hz, 1H); 6.7 (d, ³J = 16,0 Hz, 1H); 7.15 - 7.40 (m, 8H); 7.5 - 7.56 (m, 2H)

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 164.10; 145.00; 136.7; 134.06; 128.53; 128.49; 128.27; 127.6; 127.15; 126.64; 125.46; 78.99; 75.12; 67.22; 39.59; 28.12; 27.97.

Sólido amarelo pálido, rendimento de 95%

Dados espectroscópicos de **(30)**:

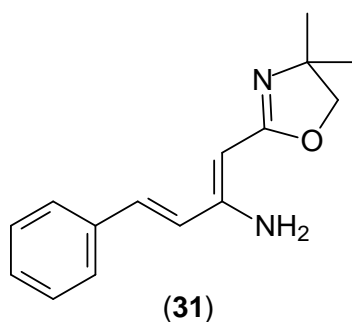


¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1.09 (s, 3H); 1.17 (s, 3H); 2.91 (d, J = 15,65 Hz, 1H); 3.01 (d, J = 15,65 Hz, 1H); 3.78 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3.84 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6.58 (d, J = 15,85 Hz, 1H); 6.79 (d, J = 15,85 Hz, 1H); 7.2 - 7.73 (m, 8H); 7.98 - 8.25 (m, 2H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 163,8; 144,27; 148,6; 137,72; 129,45; 128,63; 128,38; 127,28; 125,3; 122,1; 121,0; 78,7; 74,8; 67,19; 39,04; 28,2; 28,01.

Sólido amarelo, rendimento de 93%

Dados espectroscópicos de **(31)**:

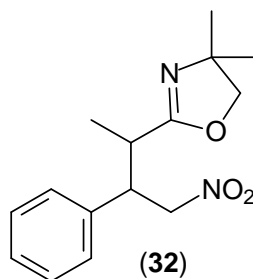


¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 1,317 (s, 6H); 3,866 (s, 2H); 4,778 (s, 1H); 6,524 (d, 1H 3J = 16,4 Hz 1H); 6,822 (d, 3J = 16,4 Hz, 1H) 7,25 – 7,5 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ : 163,9; 150,95; 135,9; 130,28; 128,77; 128,49; 126,93; 126,5; 125,68; 86,82; 67,08; 28,87.

Sólido amarelo, rendimento de 80%.

Dados espectroscópicos de **(32)**:



¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 1,01 (d, 3J = 6,95 Hz, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,29 (s, 3H) 2,79 (dq, 3J = 6,95 Hz; 3J = 10,43 Hz, 1H); 3,66 (ddd, 3J = 5,3 Hz, 3J = 9,7 Hz, 3J = 10,43 Hz, 1H); 3,97 (s, 2H); 4,68 (dd, 3J = 9,7 Hz, 2J = 12,7 Hz, 1H); 4,75 (dd, 3J = 5,3 Hz, 2J = 12,7 Hz, 1H); 7,156 – 7,364 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ : 166,8; 137,4; 129,0; 128,0; 79,3; 78,9; 67,2; 47,3; 37,0; 28,2; 16,5.

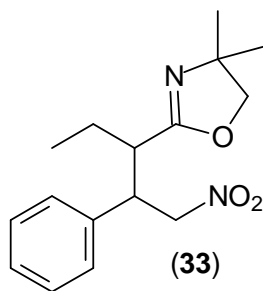
E.M. m/z (abund. relativa %): 261 (0,83); 230 (100); 214 (2); 200 (3); 127 (21); 115 (8); 104 (25); 91 (32); 77 (9).

IV (ν_{\max} , KBr, cm^{-1}): 1671; 1551; 1390

Análise Elementar: Requerido: C (65,20); H (7,30); N (10,14). Observado C (65,19); H (7,31); N (10,63).

Líquido amarelo, rendimento de 95%.

Dados espectroscópicos de **(33 M1)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,81, (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,31 (s, 3H) 1,24 – 1,36 (m, 1H); 1,46 (ddq, $J = 14,60$ Hz; $J = 10,7$ Hz; $J = 7.4$ Hz x3, 1H); 2,63 (dt, $J = 3,97$ Hz; $J = 10,7$ Hz x2, 1H); 3,68 (ddd $J = 6,7$ Hz; $J = 8,3$ Hz; $J = 10,7$ Hz, 1H); 3,99 (s, 2H) 4,68 (m, 2H); 7,16 – 7,2 (m, 2H); 7,25 – 7,36 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 165,33; 137,84; 129,00; 127,94; 127,86; 79,10; 79,05; 67,19; 46,40; 44,35; 28,62; 28,41; 23,90; 11,40.

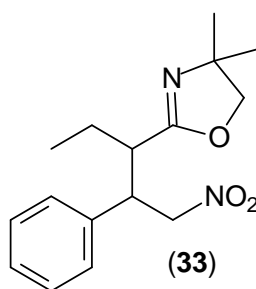
E.M. m/z (abund. relativa %): 275 (0,9); 244 (100); 228 (2); 140 (8); 126 (24); 115 (9); 104 (24); 91 (28); 77 (9).

IV (ν_{\max} , KBr, cm^{-1}): 1665; 1556; 1385

Análise Elementar: Requerido: C (66,18); H (7,64); N (9,65). Observado C (66,23); H (7,19); N (9,74).

Sólido branco, rendimento de 93% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(33 M2)**:



¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 0,9 (s, 3H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,1 (s, 3H); 1,63 – 1,73 (m, 2H); 2,68 (dt, $J = 5,9$ Hz; $J = 9,0$ Hz x 2, 1H); 3,63 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H); 3,75 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H); 3,7 (ddd, $J = 9,0$ Hz; $J = 9,96$ Hz; $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,71 (dd, $J = 12,8$ Hz; $J = 9,96$ Hz, 1H); 4,85 (dd, $J = 12,8$ Hz; $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,16 – 7,32 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ : 164,54; 137,45; 128,47; 128,22; 127,76; 78,68; 78,38; 66,65; 46,44; 44,59; 28,16; 27,97; 23,18; 11,88.

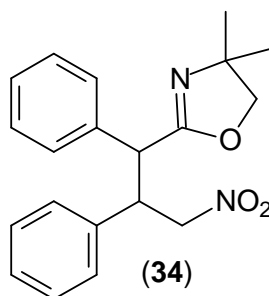
E.M. m/z (abund. relativa %): 244 (100); 228 (2); 172 (2); 145 (4); 115 (8); 104 (21); 91 (21); 77 (8).

IV (ν_{\max} , KBr, cm⁻¹): 1669; 1554; 1375

Análise Elementar: Requerido: C (66,18); H (7,64); N (9,65). Observado C (66,03); H (7,69); N (9,53).

Sólido branco, rendimento 93% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(34 M1)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,28 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 3,9 (d, $J = 10,424$ Hz, 1H); 3,9 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,15 (ddd, $J = 10,4$ Hz; $J = 8,43$ Hz; $J = 6,21$ Hz, 1H); 4,5 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 6,21$ Hz, 1H) 4,98 (dd, $J = 12,8$ Hz; $J = 8,43$ Hz, 1H); 7,02 – 7,18 (m, 10 H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 164,1; 137,03; 136,67; 128,5; 128,44; 128,29; 128,0; 127,57; 127,43; 79,10; 78,31; 67,4; 48,85; 47,52; 28,2.

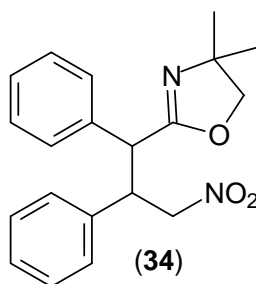
E.M. m/z (abund. relativa %): 337 (0,52); 292 (100); 188 (12); 160 (19); 132 (14); 117 (24); 104 (16); 91 (25); 77 (10).

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1655; 1545

Análise Elementar: Requerido: C (70,99); H (6,55); N (8,28). Observado C (70,92); H (6,51); N (8,33).

Sólido branco, rendimento 98% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(34 M2)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,75 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 3,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 3,7 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,98 (d, $J = 11,87$ Hz, 1H); 4,19 (ddd, $J = 11,87$ Hz, $J = 10,9$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H); 4,5 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H); 7,24 – 7,54 (m, 10 H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 163,59; 137,22; 136,12; 129,2; 128,6; 128,4; 128,3; 128,3; 127,95; 79,02; 78,7; 66,5; 49,25; 47,4; 27,74; 27,57

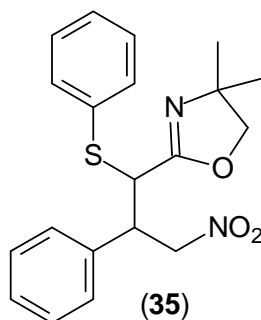
E.M. m/z (abund. relativa %): 304 (0,81); 292 (100); 188 (5); 160 (8); 132 (8); 117 (24); 104 (10); 91 (22); 77 (9).

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1664; 1555; 1381

Análise Elementar: Requerido: C (70,99); H (6,55); N (8,28). Observado C (70,85); H (6,85); N (8,16).

Sólido branco, rendimento 93% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(35 M1)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,07 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 3,87 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H); 3,93 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H); 3,98 (ddd, $J = 8,43$ Hz, $J = 9,15$ Hz, $J = 5,27$ Hz, 1H); 4,17 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H); 4,97 (dd, $J = 13,25$ Hz; $J = 5,267$ Hz, 1H); 5,01 (dd, 1H $J = 13,25$ Hz; $J = 9,15$ Hz, 1H); 7,18 – 7,34 (m, 8H); 7,38 - 7,42 (m, 2H)

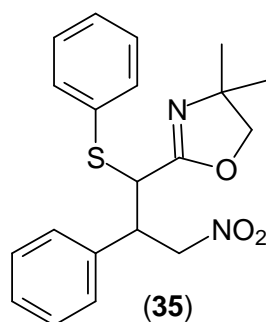
^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 162,01; 136,34; 133,75; 132,43; 129,08; 128,91; 128,55; 128,39; 127,93; 79,44; 77,22; 67,44; 49,93; 45,85; 28,04.

IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1654; 1546

Análise Elementar: Requerido: C (64,84); H (5,99); N (8,33); S (8,65). Observado C (64,83); H (5,97); N (7,61); S (8,85).

Sólido branco, rendimento 90% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(35 M2)**:



¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 0,67 (s, 3H); 0,934 (s, 3H); 3,56 (d, J = 8,04 Hz, 1H); 3,74 (d, J = 8,04 Hz, 1H); 3,95 (ddd, J = 11,48 Hz, J = 10,37 Hz, J = 4,38 Hz, 1H); 4,09 (d, J = 11,48 Hz, 1H); 4,79 (dd, J = 13,03 Hz, J = 10,37 Hz, 1H) 5,29 (dd, J = 13,03 Hz, J = 4,38 Hz); 7,18-7,35 (m, 8H); 7,48-7,54 (m, 2H).

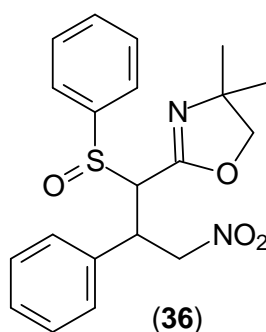
¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ : 161,92; 136,21; 133,00; 132,64; 129,21; 128,63; 128,42; 128,25; 79,20; 78,33; 66,76; 49,55; 46,08; 27,53.

IV (ν_{\max} , KBr, cm⁻¹): 1664; 1555

Análise Elementar: Requerido: C (64,84); H (5,99); N (8,33); S (8,65). Observado C (64,89); H (5,97); N (7,66); S (8,85).

Sólido branco, rendimento 90% (para a mistura de diastereoisômeros)

Dados espectroscópicos de **(36 M1)**:



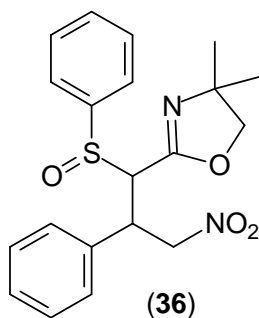
¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 1,10 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 3,62 (d, J = 8,26 Hz, 1H); 3,72 (d, J = 8,26 Hz, 1H); 3,8 (d, J = 4,7 Hz); 4,46 (dt, J = 10,53 Hz; J = 4,7 Hz); 5,26 (dd, J =

13,95 Hz; $J = 4,7$ Hz); 5,33 (dd, $J = 13,95$ Hz; $J = 10,53$ Hz); 7,2 – 7,33 (m, 6H); 7,48 – 7,55 (m, 2H); 7,66 – 7,7 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 157,97; 141,46; 135,86; 132,33; 129,22; 129,09; 128,49; 127,87; 125,56; 79,13; 75,68; 68,86; 68,06; 41,23; 28,18; 27,90.

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(36 M2)**:

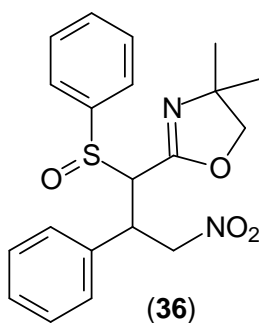


^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,91 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 3,65 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H); 3,73 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H); 3,84 (d, $J = 10,84$ Hz); 4,42 (ddd, $J = 10,84$ Hz; $J = 9,5$ Hz $J = 4,37$ Hz); 4,76 (dd, $J = 13,06$ Hz; $J = 4,37$ Hz); 4,9 (dd, $J = 13,06$ Hz; $J = 9,5$ Hz); 7,37 – 7,44 (m, 5H); 7,48 – 7,53 (m, 5H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 157,62; 140,75; 135,29; 131,38; 129,48; 129,08; 129,00; 128,43; 124,50; 79,37; 77,85; 67,39; 65,70; 42,27; 28,51; 27,90.

Sólido branco

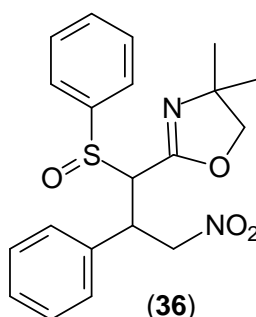
Dados espectroscópicos de **(36 M3)**:



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,67 (s, 3H); 0,69 (s, 3H); 3,36 (d, $J = 8,14$ Hz, 1H); 3,45 (d, $J = 8,14$ Hz, 1H); 3,84 (d, $J = 9,73$ Hz, 1H); 4,55 (ddd, $J = 10,5$ Hz; $J = 9,73$ Hz $J = 4,87$ Hz, 1H); 4,89 (dd, $J = 13,54$ Hz; $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,5 (dd, $J = 13,54$ Hz; $J = 4,87$ Hz, 1H); 7,23 – 7,33 (m, 6H); 7,46 – 7,56 (m, 2H); 7,72 – 7,78 (m, 2H).

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(36 M4)**:

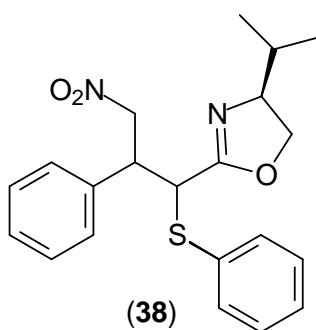


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,55 (s, 3H); 0,60 (s, 3H); 3,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,12 (d, $J = 11,54$ Hz, 1H); 4,32 (ddd, $J = 11,54$ Hz; $J = 8,04$ Hz $J = 4,3$ Hz, 1H); 5,16 (dd, $J = 13,1$ Hz; $J = 8,05$ Hz, 1H); 5,23 (dd, $J = 13,1$ Hz; $J = 4,3$ Hz, 1H); 7,24 – 7,32 (m, 5H); 7,48 – 7,58 (m, 3H); 7,6 – 7,65 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz - CDCl_3) δ : 157,38; 139,85; 135,53; 131,46; 129,15; 128,84; 128,48; 128,43; 124,54; 79,04; 76,86; 66,52; 63,63; 42,03; 27,66; 27,11.

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(38 X)**:



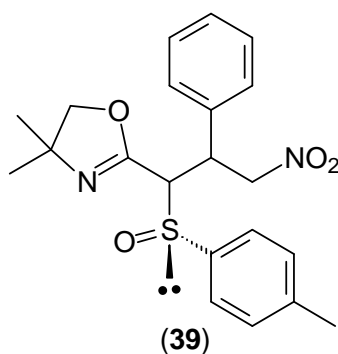
^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,82 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 3H); 0,89 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 3H); 3,3 (m, 1H); 3,82 (ddd, $^3J = 5,56$ $^3J = 9,8$ Hz $^3J = 8,3$ Hz, 3H) 3,96 (m, 2H); 4,2 (dd, $^3J = 9,8$ Hz; $^3J = 8,5$ Hz, 1H); 4,16 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H); 5,03 (d, $^3J = 7,3$ Hz, 2H); 7,14 – 7,19 (m, 2H); 7,24 – 7,32 (m, 6H) 7,36 – 7,42 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 163,53; 136,45; 133,57; 132,80; 129,11; 128,86; 128,52; 128,27; 127,99; 77,10; 72,32; 70,50; 50,30; 45,93; 32,41; 18,91; 18,24.

Análise Elementar: Requerido: C (65,60); H (6,29); N (7,29); S (8,34). Observado C (65,20); H (6,67); N (7,35); S (8,66).

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(39 M1)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 0,93 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 3,69 (d, $J = 8,2$, 1H); 3,76 (d, $J = 8,2$, 1H); 3,80 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H); 4,39 (ddd, $J = 10,6$ Hz, $J = 9,7$ Hz, $J = 4,33$ Hz, 1H); 4,75 (dd, $J = 13,06$ Hz, $J = 4,33$ Hz, 1H); 4,9 (dd, $J = 13,06$ Hz, $J = 9,7$ Hz, 1H); 7,28 – 7,33 (m, 2H); 7,36 – 7,42 (m, 7H)

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 157,69; 141,96; 137,46; 135,39; 129,74; 129,40; 128,91; 128,37; 124,46; 79,34; 77,81; 67,38; 65,90; 42,18; 28,51; 27,80; 21,41.

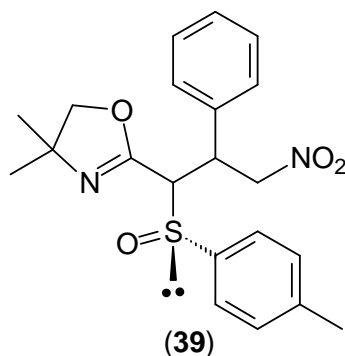
IV (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 1549; 1652

Análise Elementar: Requerido: C (62,98); H (6,04); N (6,99); S (8,01). Observado C (62,64); H (6,20); N (6,88); S (8,13).

$\alpha]_D^{23} = + 105,5$ (CHCl_3 c = 1,08)

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(39 M2)**:



¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ : 0,58 (s, 3H); 0,61 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,35 (d, J = 8,08 Hz, 1H); 3,48 (d, J = 8,08 Hz, 1H); 4,07 (d, J = 11,53 Hz, 1H); 4,3 (ddd, J = 11,53 Hz, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H); 5,14 (dd, J = 13,06 Hz, J = 8,2 Hz, 1H) 5,22 (dd, J = 13,06 Hz, J = 4,2 Hz); 7,2 – 7,3 (m, 5H) 7,33 – 7,37 (m, 2H) 7,48 – 7,53 (m, 2H)

¹³C RMN (100 MHz - CDCl₃) δ : 157,44; 142,10; 136,48; 135,61; 129,84; 128,81; 128,42; 124,51; 79,03; 76,90; 66,52; 63,85; 41,99; 27,70; 27,00; 21,41.

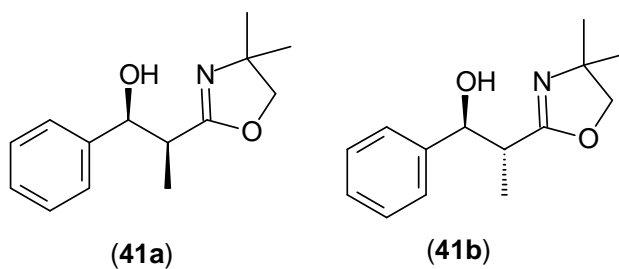
IV (ν_{\max} , KBr, cm⁻¹): 1546; 1664

Análise Elementar: Requerido: C (62,98); H (6,04); N (6,99); S (8,01). Observado C (62,99); H (5,99); N (7,07); S (8,19).

$[\alpha]_D^{23} = + 108,19$ (CHCl₃ c = 1,05)

Sólido branco

Dados espectroscópicos de **(41a)** e **(41b)**:



^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,045 (d, $^3J = 7,32$, 3H); 1,07 (d, $^3J = 7,15$, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,67 – 2,82 (m, 2H); 3,85 (d, $^2J = 8,1$ Hz 1H); 3,87 (d, $^2J = 8,1$ Hz, 1H); 3,89 (d, $^2J = 8,1$ Hz, 1H); 3,91 (d, $^2J = 8,1$ Hz, 1H); 4,67 (d, $^3J = 7,76$ Hz, 1H); 5,026 (d, $^3J = 3,99$, Hz, 1H); 7,21 – 3,37 (m, 10 H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 168,6; 142,0; 141,57; 128,24; 128,04; 127,68; 127,18; 126,77; 126,13; 78,79; 78,76; 76,27; 73,66; 66,92; 66,79; 40,91; 40,20; 28,30; 28,28; 28,25; 28,22; 14,86; 11,43.

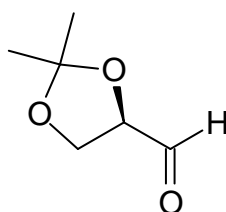
V.13. PREPARO DO ALDEÍDO (47)⁸¹

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo foram adicionados 10 g (54,9 mmol) de *D*-mannitol, 24 mL de 1,2-dimetóxietano, 16 mL (130 mmol) de 2,2-dimetóxiopropano e por último uma quantidade catalítica de SnCl_2 . Após a adição dos reagentes a mistura foi aquecida até refluxo até solubilizar todos os reagentes onde permaneceu por mais 30 minutos. Após este período o aquecimento foi retirado e esperou chegar a temperatura ambiente, então foram adicionados 20 μL de piridina. O solvente foi retirado em evaporador rotatório com aquecimento. Um semi-sólido foi obtido e usado na próxima etapa.

O resíduo obtido do procedimento anterior foi solubilizado em 80 mL de CH_2Cl_2 e aquecido até refluxo. Após a digestão do sólido, foram adicionados 2 g de Celite, filtrado, lavado com 50 mL de CH_2Cl_2 e transferido para um balão de 250 mL. A esta solução foram adicionados 4 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e 14 g de NaIO_4 , em porções, durante um período de 2 minutos. A mistura resultante foi agitada durante 3 horas com a temperatura permanecendo abaixo de 35 °C. A esta solução foram adicionados 50 g de MgSO_4 anidro, agitou-se durante 20 minutos e filtrou-se. O resíduo sólido foi lavado com mais 30 mL de CH_2Cl_2 e filtrado. As fases orgânicas foram reunidas

secas com MgSO_4 anidro, transferidas para um balão e destilada para a remoção do solvente, seguido de destilação do produto à pressão reduzida. O produto foi obtido em 30% de rendimento global sendo um líquido incolor.

Dados espectroscópicos de (47):



(47)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,43 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 4,11 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,18 (dd, $J = 7,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,39 (ddd, $J = 1,8$ Hz, $J = 4,7$ Hz, $J = 7,4$, 1H), 9,72 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz - CDCl_3) δ : 201,7; 111,3; 79,8; 65,5; 26,2; 25,1.

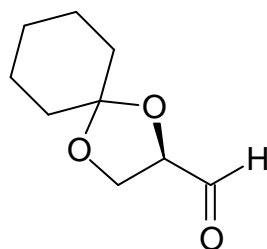
V.14. PREPARO DO ALDEÍDO (49)

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético foram adicionados 30 g de *D*-mannitol, 50 mL de ciclohexanona, 17 mL de trietil ortoformato, 200 mL de DMSO e 2 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. A solução foi agitada durante 24 horas. Após este período foram adicionados 100 mL de uma solução de NaHCO_3 previamente resfriada e extraída com acetato de etila (3x100 mL). A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada. O resíduo foi recristalizado utilizando hexano fornecendo o produto em 60% de rendimento.

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético foram adicionados 6,4 g do dicetal, 30 mL de uma solução aquosa de acetonitrila (60%) e 8,56 g de NaIO_4 lentamente a uma temperatura de 0 °C. A mistura foi agitada durante 1 hora, filtrada,

adicionado 50 mL de água, e extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas secas com MgSO_4 anidro, transferida para um balão e concentrada. O resíduo foi destilado à pressão reduzida. O produto foi obtido em 90% de rendimento e 54% de rendimento global, sendo um líquido incolor.

Dados espectroscópicos de **(49)**:



(49)

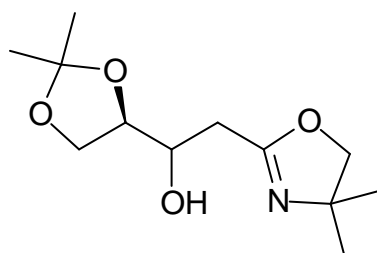
^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) δ : 1,3 - 1,8 (m, 10H); 4,09 (dd, $J = 4,92$ Hz, $J = 8,72$ Hz, 1H); 4,18 (ddd, $J = 0,32$ Hz; $J = 7,1$ Hz, $J = 8,72$ Hz, 1H); 7,39 (ddd, $J = 1,93$ Hz, $J = 4,92$ Hz, $J = 6,95$ Hz, 1H); 9,72 (dd, $J = 1,93$ Hz, $J = 0,32$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 202,14; 111,9; 79,54; 65,23; 35,86; 34,62; 24,97; 23,90; 23,77.

V.15 ADIÇÃO DE (1b) NO (*R*)-2,3-O-ISOPROPILIDENO-*D*-GLICERALDEÍDO **(47)**.

A reação foi realizada de acordo com o procedimento descrito no item V.11. e V.12.

Dados espectroscópicos do **(48)**.



(48)

^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) δ : 1,269 (s, 3H); 1,270 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,38 (dd, $J = 8,6$ Hz, 16,7 Hz, 1H); 2,6 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 16,7$ Hz, 1H); 3,83 (ddd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1H); 3,92 (s, 2H); 3,95 – 4,02 (m, 2H); 4,09 – 4,15 (m, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) δ : 164,74; 109,46; 78,69; 77,74; 69,70; 67,26; 31,22; 28,44; 26,80; 25,28.

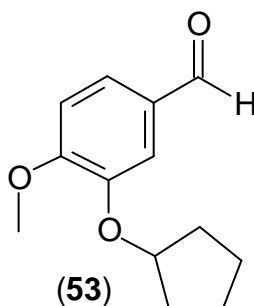
$[\alpha]_D^{23} = -22$ (CHCl_3 c = 1,04)

E.M. m/z (abund. relativa %): 244 (1,27); 228 (60); 210 (3); 185 (6); 168 (12); 142 (100); 126 (19); 113 (39); 101 (36).

V.16. PROTEÇÃO DA ISOVANILINA (52) COM BROMETO DE CICLOPENTILA

Em um balão de 250 mL, acoplado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 1,12 g (7,39 mmol) de isovanilina (**52**), 100 mL de acetona, 5,10 g (36,9 mmol) de K_2CO_3 e 3,96 mL (36,9 mmol) de brometo de ciclopentila. A solução foi aquecida até refluxo e permaneceu durante 24h. Após este período, foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com água, e concentrada a vácuo. Acetato de etila foi adicionado, e a fase orgânica lavada com água, solução de NaCl, seca com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando acetato de etila:hexano (2:1), gerando 1,467 g do composto (**53**), um óleo levemente esverdeado, em 90% de rendimento.

Dados espectroscópicos do (**53**).



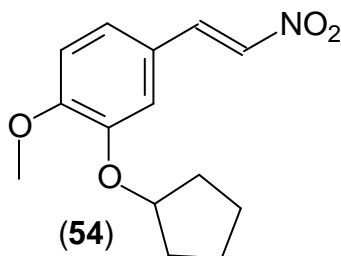
¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,55 (m, 2H); 1,85 (m, 6H); 3,86 (s, 3H); 4,79 (m, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,05 Hz); 7,36 (m, 2 H); 9,77 (s, 1H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 190.9398; 155.3614; 148.2013; 129.9461; 126.2477; 112.0311; 110.6997; 80.4025; 56.0672; 32.6490; 23.9948.

V.17. PREPARO DA 3-CICLOPENTILOXI-4-METOXINITROESTIRENO (54)

Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 5g (32,86 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldeído (**53**), 2,53g (36,86 mmol) de acetato de amônia, e 30 mL de nitrometano. A solução foi aquecida até refluxo durante 1 hora. Ainda quente, foi adicionado água gelada, precipitando o produto. O produto foi solubilizado em éter etílico, as fases foram separadas, secas com Na₂SO₄ anidro, e concentradas em evaporador rotatório. O produto foi recristalizado utilizando acetato de etila:hexano 2:1, gerando 7,87 g do composto (**54**), de coloração amarela, em 91% de rendimento.

Dados espectroscópicos do (**54**).



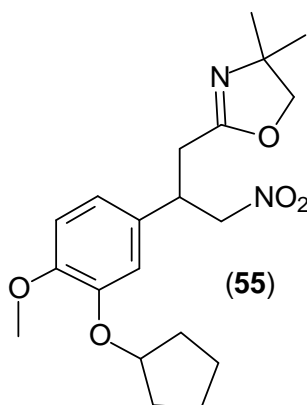
¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,5- 1,65 (m, 2H); 1,7-2 (m, 6H); 3,84 (s, 3H); 4,73 (m, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,0 (dd, *J* = 8,5 Hz, e *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,4 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,8 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H).

^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) δ : 153,86; 148,20; 139,54; 134,99; 124,23; 122,63; 113,83; 111,79; 80,74; 56,06; 32,75; 24,02.

V.18. ADIÇÃO DO DIOXAZOLINILZINCO (1b) AO 3-CICLOPENTILOXI-4-METOXINITROESTIRENO (52)

De acordo com o método do item V.11, 0,527 g (2 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxinitroestireno (**54**), leva a 0,45 g do composto (**55**), um sólido amarelo pálido em 80% de rendimento.

Dados espectroscópicos do (**55**).



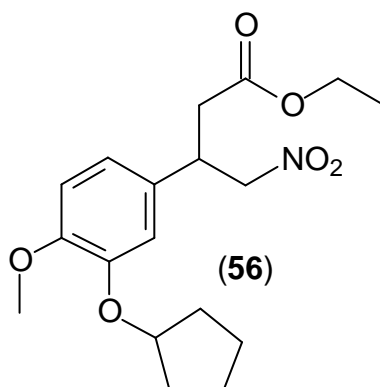
^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) δ : 1,07 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,5 (m, 2 H); 1,9 (m, 6H); 2,59 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H); 3,7-3,9 (m, 6H); 4,53 (dd, $J = 12,45$ Hz, $J = 8,05$ Hz, 1H); 4,66 (dd, $J = 12,45$ Hz $J = 6,84$ Hz 1H); 4,6 – 4,72 (m 1H); 6,6-6,8 (m, 3H).

^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) δ : 149,64; 147,73; 130,61; 125,39; 119,28; 114,46; 112,13; 80,49; 79,74; 55,98; 40,65; 32,72; 32,10; 28,19; 28,13; 23,97.

V.19. PREPARO DO NITROESTER (56)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 0,44 g (1,17 mmol) da nitro-oxazolina (**55**), e 5 mL de uma solução de H₂SO₄ (100 mL de EtOH, 5 mL de H₂SO₄ e 5 mL de água). A mistura foi aquecida até refluxo e permaneceu durante 18 horas, resfriada até temperatura ambiente, concentrada até metade do volume. O resíduo foi diluído com 5 mL de solução saturada de NaCl, extraída com éter etílico, concentrada e filtrada em uma pequena coluna de sílica utilizando uma mistura hexano:acetato de etila 1:1. O produto foi recristalizado utilizando acetato de etila:hexano 2:1, gerando 0,25 g do composto (**56**), de coloração levemente amarelada, em 60% de rendimento.

Dados espectroscópicos do (**56**).



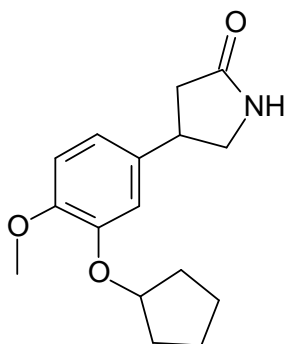
¹H RMN (200 MHz - CDCl₃) δ: 1,11 (t, *J* = 7,08, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,8 (m, 6 H); 2,65 (d, *J* = 7,23 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,78-3,9 (m, 1H); 4,02 (q, *J* = 7,08, 2H); 4,53 (dd, *J* = 12,45 Hz, *J* = 7,81 Hz, 1H); 4,64 (m, 3H); 6,6-6,8 (m, 3H).

¹³C RMN (50 MHz - CDCl₃) δ: 170,72; 149,72; 147,83; 130,55; 119,26; 114,38; 112,22; 80,52; 79,74; 60,87; 55,99; 39,84; 37,88; 32,72; 23,99; 14,07.

V.20. PREPARO DO (±)-ROLIPRAM (55)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética foram adicionados 0,55 g (2 mmol) do nitroester (**54**), 0,71 g (3 mmol) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20 mL de etanol e resfriada a 0 °C. A esta solução foram adicionados 0,38 g (10 mmol) de NaBH_4 lentamente. Um precipitado preto imediatamente foi formado. A reação permaneceu durante 10 minutos sob agitação. Após este período o solvente foi concentrado em evaporador rotatório, diluído em éter etílico e filtrado em uma coluna de sílica. O produto bruto foi lavado com hexano varias vezes até se tornar um sólido completamente branco, levando a formação do composto (**55**) em 80% de rendimento.

Dados espectroscópicos do (**51**).



(±) - Rolipram (**51**)

^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) δ : 1,5 – 2,00 ppm (m, 8H); 2,48 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 17,22$ Hz, 1H); 2,73 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 16,82$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J = 7,05$ Hz $J = 8,8$ Hz); 3,5 – 3,85 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,7 – 4,83 (m, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,75 – 6,87 (m, 3H).

^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) δ : 24,21; 33,01; 38,3; 40,18; 49,97; 56,34; 80,80; 112,42; 114,05; 119,07; 134,73; 148,12; 177,97.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Omae, I., *Applications of Organometallic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc.: Chichester, 1998; p 73.
2. Rieke, R. D., The preparation of highly reactive metals and the development of novel organometallic reagents. ***Aldrichimica Acta* 2000**, 33, 52-60.
3. Rieke, R. D.; Li, P. T. J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T., Preparation of Highly Reactive Metal Powders - a New Procedure for the Preparation of Highly Reactive Zinc and Magnesium Metal Powders. ***Journal of Organic Chemistry* 1981**, 46, 4323-4324.
4. Han, B. H.; Boudjouk, P., Organic Sonochemistry - Sonic Acceleration of the Reformatsky Reaction. ***Journal of Organic Chemistry* 1982**, 47, 5030-5032.
5. Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J., Synthesis and Reactivity toward Acyl Chlorides and Enones of the New Highly Functionalized Copper Reagents RCu(Cn)ZnI. ***Journal of Organic Chemistry* 1988**, 53, 2390-2392.
6. Erdik, E., Use of Activation Methods for Organozinc Reagents. ***Tetrahedron* 1987**, 43, 2203-2212.
7. Picotin, G.; Miginiac, P., Activation of Zinc by Trimethylchlorosilane - an Improved Procedure for the Preparation of Beta-Hydroxy Esters from Ethyl Bromoacetate and Aldehydes or Ketones (Reformatsky Reaction). ***Journal of Organic Chemistry* 1987**, 52, 4796-4798.
8. Seyferth, D., Zinc alkyls, Edward Frankland, and the beginnings of main-group organometallic chemistry. ***Organometallics* 2001**, 20, 2940-2955.
9. Frankland, E., Isolation of organic radicals. ***Liebigs Annalen der Chemie* 1849**, 71, 171- 213.
10. Freund, A., Ueber die Natur der Ketone. ***Liebigs Annalen der Chemie* 1861**, 118, 1-21.

11. Rieth, R.; Beilstein, F., Ueber die Zersetzung der Aldehyde und Acetone durch Zinkäthyl. **Liebigs Annalen der Chemie** **1863**, 126, 241-247.
12. Pawlow, D., Ueber die Einwirkung von Säurechloranhydriden auf zinkorganische Verbindungen. **Liebigs Annalen der Chemie** **1877**, 188, 130.
13. Wagner, G.; Saytseff, A., Synthese des Diäthylcarbinols, eines neuen Isomeren des Amylalkohols. **Liebigs Annalen der Chemie** **1875**, 175, 361.
14. Ocampo, R.; Dolbier, W. R., The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances. **Tetrahedron** **2004**, 60, 9325-9374.
15. Smith, M. B., *Organic Synthesis*. McGRAW-HILL, INC.: New York, 1994; p 962-963.
16. Rao, H. S. P.; Rafi, S.; Padmavathy, K., The Blaise reaction. **Tetrahedron** **2008**, 64, 8037-8043.
17. Omae, I., *Applications of Organometallic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc.: Chichester, 1998; p 84-85.
18. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc.: 2001; p 1088-1089.
19. Smith, M. B., *Organic Synthesis*. McGRAW-HILL, INC.: New York, 1994; p 1471-1472.
20. Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M., Formal total synthesis of fostriecin via 1,4-asymmetric induction using cobalt-alkyne complex. **Organic Letters** **2008**, 10, 1405-1408.
21. Kuethe, J. T.; Comins, D. L., Asymmetric total synthesis of (+)-cannabisativine. **Journal of Organic Chemistry** **2004**, 69, 5219-5231.
22. Knochel, P.; Perea, J. J. A.; Jones, P., Organozinc mediated reactions. **Tetrahedron** **1998**, 54, 8275-8319.
23. Perlmutter, P., *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press: Oxford, UK, 1992.
24. Negishi, E., *Organometallics in Organic Synthesis*. Wiley: New York, 1980; Vol. 1.

25. Gallo, E.; Ragaini, F.; Bilello, L.; Cenini, S.; Gennari, C.; Piarulli, U., Copper catalysed 1,4-addition of organozinc reagents to alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds: a mechanistic investigation. ***Journal of Organometallic Chemistry* 2004**, 689, 2169-2176.
26. Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L., One-pot multi-substrate enantioselective conjugate addition of diethylzinc to nitroalkenes. ***Tetrahedron* 2002**, 58, 5773-5778.
27. Pu, L.; Yu, H. B., Catalytic asymmetric organozinc additions to carbonyl compounds. ***Chemical Reviews* 2001**, 101, 757-824.
28. Reddy, C. K.; Devasagayaraj, A.; Knochel, P., Uncatalyzed conjugate additions of diorganozincs in N-methylpyrrolidinone. ***Tetrahedron Letters* 1996**, 37, 4495-4498.
29. Rimkus, A.; Sewald, N., Conjugate addition of mixed diorganozinc compounds and functionalized organozinc cuprates to nitroolefins. ***Organic Letters* 2002**, 4, 3289-3291.
30. Cahiez, G.; Alami, M., Organomanganese(II) Reagents .15. Conjugate Addition of Organomanganese Reagents to Alkylidenemalonic Esters and Related-Compounds. ***Tetrahedron* 1989**, 45, 4163-4176.
31. Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I., Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Zinc Homoenolate of Esters - a Novel 3-Carbon Nucleophile with General Synthetic Utility. ***Journal of the American Chemical Society* 1987**, 109, 8056-8066.
32. Westermann, J.; Nickisch, K., Copper-Catalyzed 1,4-Additions of Trialkylaluminum Compounds to Enones. ***Angewandte Chemie-International Edition in English* 1993**, 32, 1368-1370.
33. Gant, T. G.; Meyers, A. I., The Chemistry of 2-Oxazolines (1985-Present). ***Tetrahedron* 1994**, 50, 2297-2360.
34. Frump, J. A., Oxazolines - Their Preparation, Reactions, and Applications. ***Chemical Reviews* 1971**, 71, 483-&.

35. Vorbruggen, H.; Krolkiewicz, K., A Simple Synthesis of Delta-2-Oxazolines, Delta-2-Oxazines, Delta-2-Thiazolines and 2-Substituted Benzoxazoles. ***Tetrahedron* 1993**, 49, 9353-9372.
36. Appel, R., Tertiary Phosphane-Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. ***Angewandte Chemie-International Edition in English* 1975**, 14, 801-811.
37. Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Wozniak, J.; Zard, S. Z., An Efficient and Short Degradation of the Cholic-Acid Side-Chain - a New Method for the Preparation and Dehydrogenation of 4,5-Dihydro-Oxazoles. ***Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1985**, 1865-1869.
38. Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K., Synthesis Via 2-Oxazolines .4. Asymmetric Synthesis of 2-Methylalkanoic Acids from a Chiral Oxazoline. ***Journal of the American Chemical Society* 1974**, 96, 268-270.
39. Lutomski, K. A.; Meyers, A. I., In *Asymmetric Synthesis*, Morrison J, D., Ed. Academic Press: New York, 1984; Vol. 3, pp 213-274.
40. Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Nolen, R. L., Oxazolines .10. Synthesis of Gamma-Butyrolactones. ***Journal of Organic Chemistry* 1974**, 39, 2783-2787.
41. dos Santos, A. A.; de Oliveira, A. R. M.; Simonelli, F.; de Marques, F. A.; Clososki, G. C.; Zarbin, P. H. G., Oxazoline cyanocuprate: A new approach to beta-carboxymethyl functionalization of enones. ***Synlett* 2003**, 975-978.
42. Simonelli, F.; Clososki, G. C.; dos Santos, A. A.; de Oliveira, A. R. M.; Marques, F. D.; Zarbin, P. H. G., Oxazoline cuprate addition to nitroalkenes: a new route approaching gamma-amino acids. ***Tetrahedron Letters* 2001**, 42, 7375-7378.
43. Simonelli, F.; Marques, F. D.; Wisniewski, A.; Wendler, E. P., gamma-Cyanooxazolines: an interesting synthon from oxazoline cyanocuprate addition to conjugated cyanoalkenes. ***Tetrahedron Letters* 2004**, 45, 8099-8101.
44. Wosh, C. L. Estudo da reatividade de compostos organozinco oxazolínicos e seus derivados. Dissertação de Mestrado. UFPR, 2003.

45. Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Ford, M. E., Asymmetric Synthesis of (*R*) and (*S*) Alpha-Alkylalkanoic Acids from Metalation and Alkylation of Chiral 2-Oxazolines. ***Journal of the American Chemical Society* 1976**, 98, 567-576.
46. Meyers, A. I.; Snyder, E. S.; Ackerman, J. J. H., Stereochemistry of Metalation and Alkylation of Chiral Oxazolines - C-13 Nuclear Magnetic-Resonance Study of Lithio Oxazolines. ***Journal of the American Chemical Society* 1978**, 100, 8186-8189.
47. Hoobler, M. A.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M., Origins of Stereoselectivity in Asymmetric Syntheses Using Chiral Oxazolines. ***Journal of the American Chemical Society* 1978**, 100, 8182-8185.
48. Abboto, A.; Bradamante, S.; Florio, S.; Capriati, V., A NMR investigation of alpha-heterosubstituted chloroethylolithiums in THF. ***Journal of Organic Chemistry* 1997**, 62, 8937-8940.
49. LeBail, M.; Aitken, D. J.; Vergne, F.; Husson, H. P., Alkylation of chiral 2-(aminomethyl)oxazolines. ***Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1997**, 1681-1689.
50. Seika, M., ***Drugs Future* 1998**, 23, 108.
51. Barluenga, J.; Fernandez-Rodriguez, M. A.; Aguilar, E.; Fernandez-Mari, F.; Salinas, A.; Olano, B., First highly regio- and diastereoselective [3+2] cycloaddition of chiral nonracemic Fischer carbene complexes with azomethine ylides: An enantioselective synthesis of (+)-rolipram. ***Chemistry-a European Journal* 2001**, 7, 3533-3544.
52. Vakulya, B.; Varga, S.; Soos, T., Epi-cinchona based thiourea organocatalyst family as an efficient asymmetric Michael addition promoter: Enantioselective conjugate addition of nitroalkanes to chalcones and alpha,beta-unsaturated N-acylpyrroles. ***Journal of Organic Chemistry* 2008**, 73, 3475-3480.
53. Hynes, P. S.; Stuppel, P. A.; Dixon, D. J., Organocatalytic asymmetric total synthesis of (*R*)-Rolipram and formal synthesis of (3*S*,4*R*)-Paroxetine. ***Organic Letters* 2008**, 10, 1389-1391.

54. Paraskar, A. S.; Sudalai, A., Co-catalyzed reductive cyclization of azido and cyano substituted alpha,beta-unsaturated esters with NaBH₄: enantioselective synthesis of (*R*)-baclofen and (*R*)-rolipram. ***Tetrahedron* 2006**, 62, 4907-4916.
55. Liu, W. J.; Chen, Z. L.; Chen, Z. Y.; Hu, W. H., Dirhodium catalyzed intramolecular enantioselective C-H insertion reaction of N-cumyl-N-(2-p-anisylethyl)diazoacetamide: synthesis of (-)-Rolipram. ***Tetrahedron-Asymmetry* 2005**, 16, 1693-1698.
56. Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A.; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D., Synthesis of 4-aryl-2-pyrrolidones and beta-aryl-gamma-amino-butyric acid (GABA) analogues by Heck arylation of 3-pyrrolines with arenediazonium tetrafluoroborates. Synthesis of (+/-)-rolipram on a multigram scale and chromatographic resolution by semipreparative chiral simulated moving bed chromatography. ***Journal of Organic Chemistry* 2005**, 70, 1050-1053.
57. Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C. L.; Gandhi, D.; Jung, K. W., gamma-lactam synthesis via C-H insertion: Elaboration of *N*-benzyl protecting groups for high regioselectivity toward the total synthesis of rolipram. ***Organic Letters* 2003**, 5, 2259-2262.
58. Itoh, K.; Kanemasa, S., Enantioselective Michael additions of nitromethane by a catalytic double activation method using chiral Lewis acid and achiral amine catalysts. ***Journal of the American Chemical Society* 2002**, 124, 13394-13395.
59. Brenner, M.; Seebach, D., Enantioselective preparation of gamma-amino acids and gamma-lactams from nitro olefins and carboxylic acids, with the valine-derived 4-isopropyl-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one as an auxiliary. ***Helvetica Chimica Acta* 1999**, 82, 2365-2379.
60. Schmiechen, R.; Horowski, R.; Palenschat, D.; Paschelke, G.; Wachtel, H.; Kehr, W. 4-(Polyalkoxy phenyl)-2-pyrrolidones. US4193926, Schering Aktiengesellschaft, 1976.
61. Meyers, A. I.; Snyder, L., The Synthesis of Aracemic 4-Substituted Pyrrolidinones and 3-Substituted Pyrrolidines - an Asymmetric-Synthesis of (-)-Rolipram. ***Journal of Organic Chemistry* 1993**, 58, 36-42.

62. Demnitz, J.; LaVecchia, L.; Bacher, E.; Keller, T. H.; Muller, T.; Schurch, F.; Weber, H. P.; Pombo-Villar, E., Enantiodivergent synthesis of (*R*)- and (*S*)-rolipram. ***Molecules* 1998**, 3, 107-119.
63. Barnes, D. M.; Ji, J. G.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J., Development of a catalytic enantioselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes for the synthesis of endothelin-A antagonist ABT-546. Scope, mechanism, and further application to the synthesis of the antidepressant rolipram. ***Journal of the American Chemical Society* 2002**, 124, 13097-13105.
64. Meyers, A. I.; Temple, D. L.; Nolen, R. L.; Mihelich, E. D., Oxazolines .9. Synthesis of Homologated Acetic-Acids and Esters. ***Journal of Organic Chemistry* 1974**, 39, 2778-2783.
65. Hansen, J. F.; Wang, S., Preparation and Grignard Reactions of 2-Benzoyl-4,4-Dimethyl-2-Oxazoline. ***Journal of Organic Chemistry* 1976**, 41, 3635-3637.
66. Clinet, J. C.; Balavoine, G., A Novel Preparative Method for Alpha,Beta-Unsaturated Oxazolines Via Alpha-Phenylthiooxazolines. ***Tetrahedron Letters* 1987**, 28, 5509-5512.
67. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Gilardi, A.; Cozzi, F., Optically-Active 2-(Arylsulfinylmethyl)-Oxazolines, Chiral Enol Acetate Equivalents in Aldol-Type Condensations. ***Synthesis-Stuttgart* 1983**, 1016-1017.
68. Smith, M. B., *Organic Synthesis*. McGRAW-HILL, INC.: New York, 1994; p 898-899.
69. Ford, P. W.; Narbut, M. R.; Belli, J.; Davidson, B. S., Synthesis and Structural Properties of the Benzopentathiepins Varacin and Isolissoclinotoxin-A. ***Journal of Organic Chemistry* 1994**, 59, 5955-5960.
70. Vogel, A. I., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (rev. by Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P.W. G.; Tatchell, A. R.) 5ed.; Longman Scientific and Technical: 1989.

71. Dibiase, S. A.; Lipisko, B. A.; Haag, A.; Wolak, R. A.; Gokel, G. W., Direct Synthesis of Alpha,Beta-Unsaturated Nitriles from Acetonitrile and Carbonyl-Compounds - Survey, Crown Effects, and Experimental Conditions. ***Journal of Organic Chemistry* 1979**, 44, 4640-4649.
72. Wisniewski, A.; Oliveira, A. R. M.; da Cunha, C. J.; Simonelli, F.; Marques, F. A., Synthesis of enamines with stationary stereochemistry. ***Journal of the Brazilian Chemical Society* 1999**, 10, 369-374.
73. Fustero, S.; Diaz, M. D.; Barluenga, J.; Aguilar, E., Synthesis and Reactivity of Beta-Amino-Alpha,Beta-Unsaturated Oxazolines and Thiazolines. ***Tetrahedron Letters* 1992**, 33, 3801-3804.
74. Fustero, S.; Diaz, M. D.; Asensio, A.; Navarro, A.; Kong, J. S.; Aguilar, E., Synthesis and C-alkylation of C-protected beta-enamino acid derivatives from oxa- thia- and imidazolines. ***Tetrahedron* 1999**, 55, 2695-2712.
75. Tucker, J. A.; Clayton, T. L.; Mordas, D. M., Alkylation of ketene silyl acetals with nitroolefins mediated by sterically encumbered Lewis acids. ***Journal of Organic Chemistry* 1997**, 62, 4370-4375.
76. Sato, F.; Kobayashi, Y.; Takahashi, O.; Chiba, T.; Takeda, Y.; Kusakabe, M., Synthesis of the Rarely Obtained Syn-Adducts in the Reaction of Organocopper Compounds with 2,3-O-Isopropylideneglyceraldehyde - Preparation of Optically-Active Epoxy Alcohols. ***Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* 1985**, 1636-1638.
77. Chattopadhyay, A.; Vichare, P.; Dhotare, B., (*R*)-2,3-Cyclohexylideneglyceraldehyde: a novel template for simple entry into both *cis*- and *trans*-2,5-disubstituted tetrahydrofurans. ***Tetrahedron Letters* 2007**, 48, 2871-2873.
78. Chattopadhyay, A.; Mamdapur, V. R., (*R*)-2,3-O-Cyclohexylideneglyceraldehyde, a Versatile Intermediate for Asymmetric-Synthesis of Chiral Alcohol. ***Journal of Organic Chemistry* 1995**, 60, 585-587.

79. Fettes, A.; Carreira, E. M., Leucascandrolide A: Synthesis and related studies. ***Journal of Organic Chemistry* 2003**, 68, 9274-9283.
80. Chattopadhyay, A.; Dhotare, B.; Hassarajani, S., (*R*)-2,3-cyclohexylideneglyceraldehyde: A potential intermediate for convenient synthesis of 2-C-branched 2-deoxypentofuranoses. ***Journal of Organic Chemistry* 1999**, 64, 6874-6878.
81. Schmid, C. R.; Bryant, J. D., D-(*R*)-Glyceraldehyde Acetonide. In *Organic Syntheses Collective* Checked by Marc J. McKennon and Albert I. Meyers.: 1998; Vol. 9 p450.
82. Sugiyama, T.; Sugawara, H.; Watanabe, M.; Yamashita, K., Facile Synthesis of 1,2-5,6-Di-O-Cyclohexylidene-D-Mannitol and 2,3-O-Cyclohexylidene-D-Glyceraldehyde. ***Agricultural and Biological Chemistry* 1984**, 48, 1841-1844.
83. Smith, M. B., *Organic Synthesis*. McGRAW-HILL, INC.: New York, 1994; p 923-929.
84. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R., ***Purification of Laboratory Chemicals (2nd ed.) Pergamon Press, London 1980***.

VII. APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS

ÍNDICE DE ESPECTROS

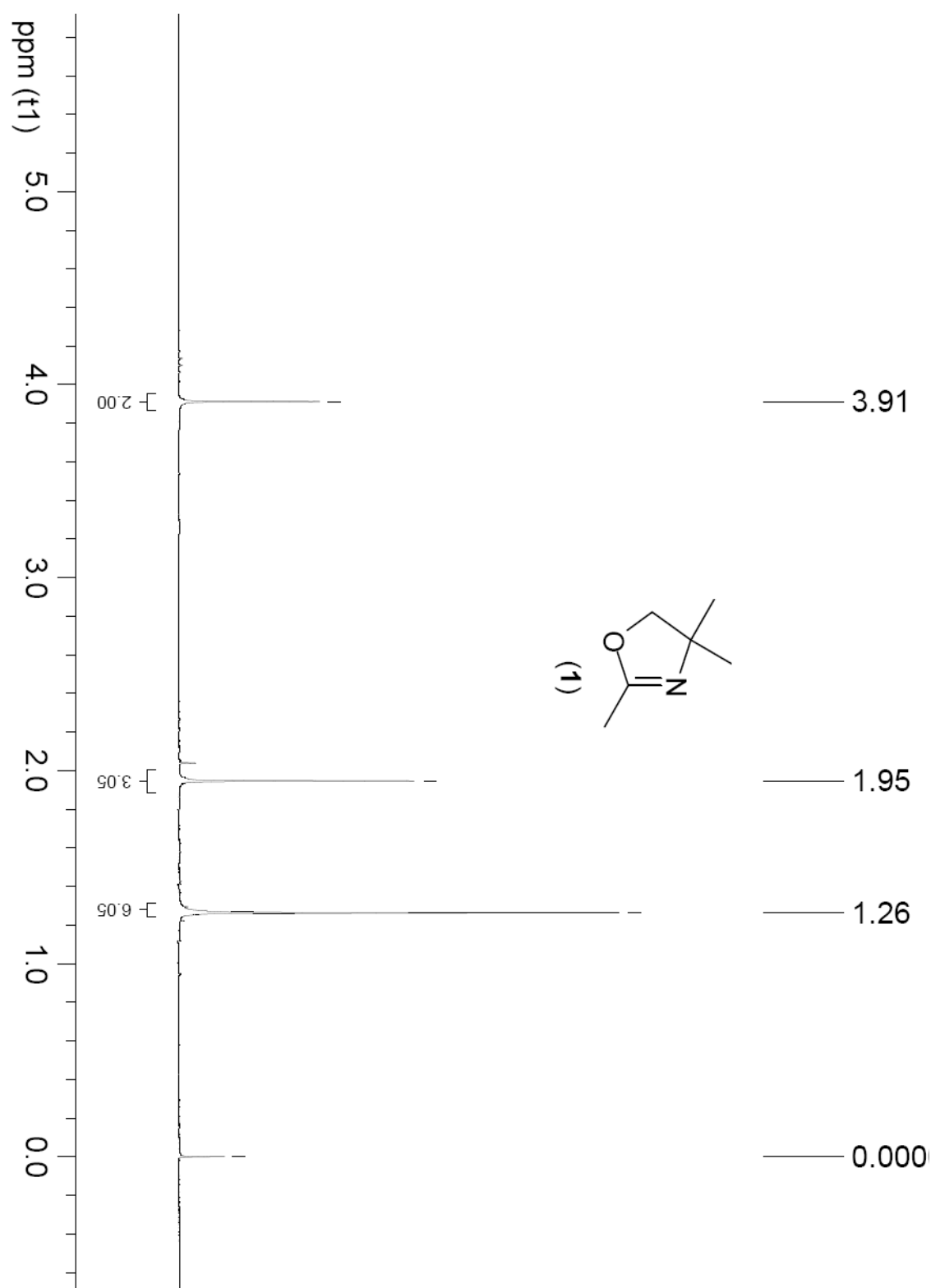
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (1)	123
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (1)	124
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)	125
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)	126
Espectro de Massas da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)	127
Espectro de infra vermelho do da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)	128
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-propil-4,4-dimetil-2-oxazolina (3)	129
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-propil-4,4-dimetil-2-oxazolina (3)	130
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (4)	131
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (4)	132
Espectro de infra vermelho da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (4)	133
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5)	134
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5)	135
Espectro de infra vermelho da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5)	136
Espectro de massas da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5)	137
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-metil(fenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (6)	138
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-metil(fenilsulfinil) -4,4-dimetil-2-oxazolina (6)	139
Espectro de infra vermelho RMN da 2-metil(fenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (6)	140
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (7)	141
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (7)	142

Espectro de infra vermelho da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (7)	143
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (8)	144
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (8)	145
Espectro de infra vermelho da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (8)	146
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (S)-2-etil-4-isopropil-2-oxazolina (9)	147
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (S)-2-etil-4-isopropil-2-oxazolina (9)	148
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (R)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (10).	149
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (R)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (10).	150
Espectro de infra vermelho da (R)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (10).	151
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (11)	152
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (11)	153
Espectro de infra vermelho da nitro-olefina (11)	154
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (12)	155
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (12)	156
Espectro de infra vermelho da nitroestireno (12)	157
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da chalcona (21)	158
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da chalcona (21)	159
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da ciano-olefina (23)	160
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da ciano-olefina (23)	161
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (24)	162
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (24)	163
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (25)	164
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (25)	165
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (27)	166
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (27)	167
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do composto (29)	168
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do composto (29)	169
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do composto (30)	170
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do composto (30)	171

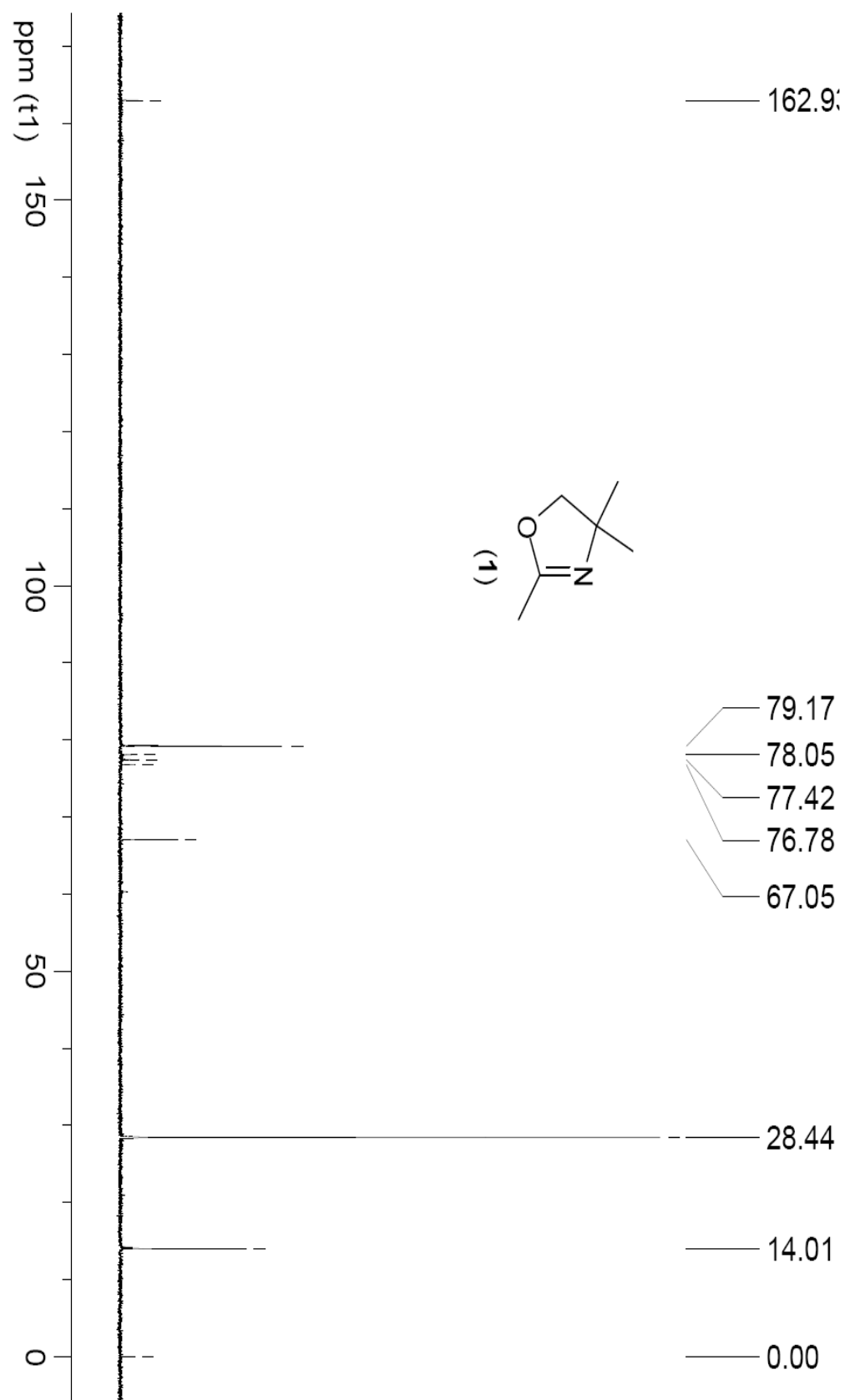
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) do composto (31)	172
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) do composto (31)	173
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (32)	174
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (32)	175
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (32)	176
Espectro de massas da nitro-oxazolina (32)	177
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (33 M1)	178
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (33 M1)	179
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (33 M1)	180
Espectro de massas da nitro-oxazolina (33 M1)	181
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (33 M2)	182
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (33 M2)	183
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (33 M2)	184
Espectro de massas da nitro-oxazolina (33 M2)	185
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (34 M1)	186
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (34 M1)	187
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (34 M1)	188
Espectro de massas da nitro-oxazolina (34 M1)	189
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (34 M2)	190
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (34 M2)	191
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (34 M2)	192
Espectro de massas da nitro-oxazolina (34 M2)	193
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (35 M1)	194
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (35 M1)	195
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (35 M1)	196
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (35 M2)	197
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (35 M2)	198
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (35 M2)	199
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M1)	200
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M1)	201
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M2)	202
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M2)	203
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M4)	204
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (36 M4)	205
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (38 X)	206

Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (38 X)	207
Espectro de ^{13}C RMN DEPT 135 da nitro-oxazolina (38 X)	208
Espectro de COSY ^1H - ^1H da nitro-oxazolina (38 X)	209
Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C da nitro-oxazolina (38 X)	210
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (39 M1)	211
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (39 M1)	212
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (39 M1)	213
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (39 M2)	214
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (39 M2)	215
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (39 M2)	216
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da hidroxí-oxazolina (40)	217
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da hidroxí-oxazolina (40)	218
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) do aldeído (47)	219
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) do aldeído (47)	220
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da hidroxí-oxazolina (48)	221
Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz - CDCl_3) da hidroxí-oxazolina (48)	222
Espectro de COSY ^1H - ^1H da hidroxí-oxazolina (48)	223
Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C da hidroxí-oxazolina (48)	224
Espectro de massas da hidroxí-oxazolina (48)	225
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do aldeído (53)	226
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do aldeído (53)	227
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (54)	228
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (54)	229
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (55)	230
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (55)	231
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do nitro-éster (56)	232
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do nitro-éster (56)	233
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do (\pm)-Rolipram (51)	234
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do (\pm)-Rolipram (51)	235
Espectro de ^{13}C RMN DEPT 135 do (\pm)-Rolipram (51)	236

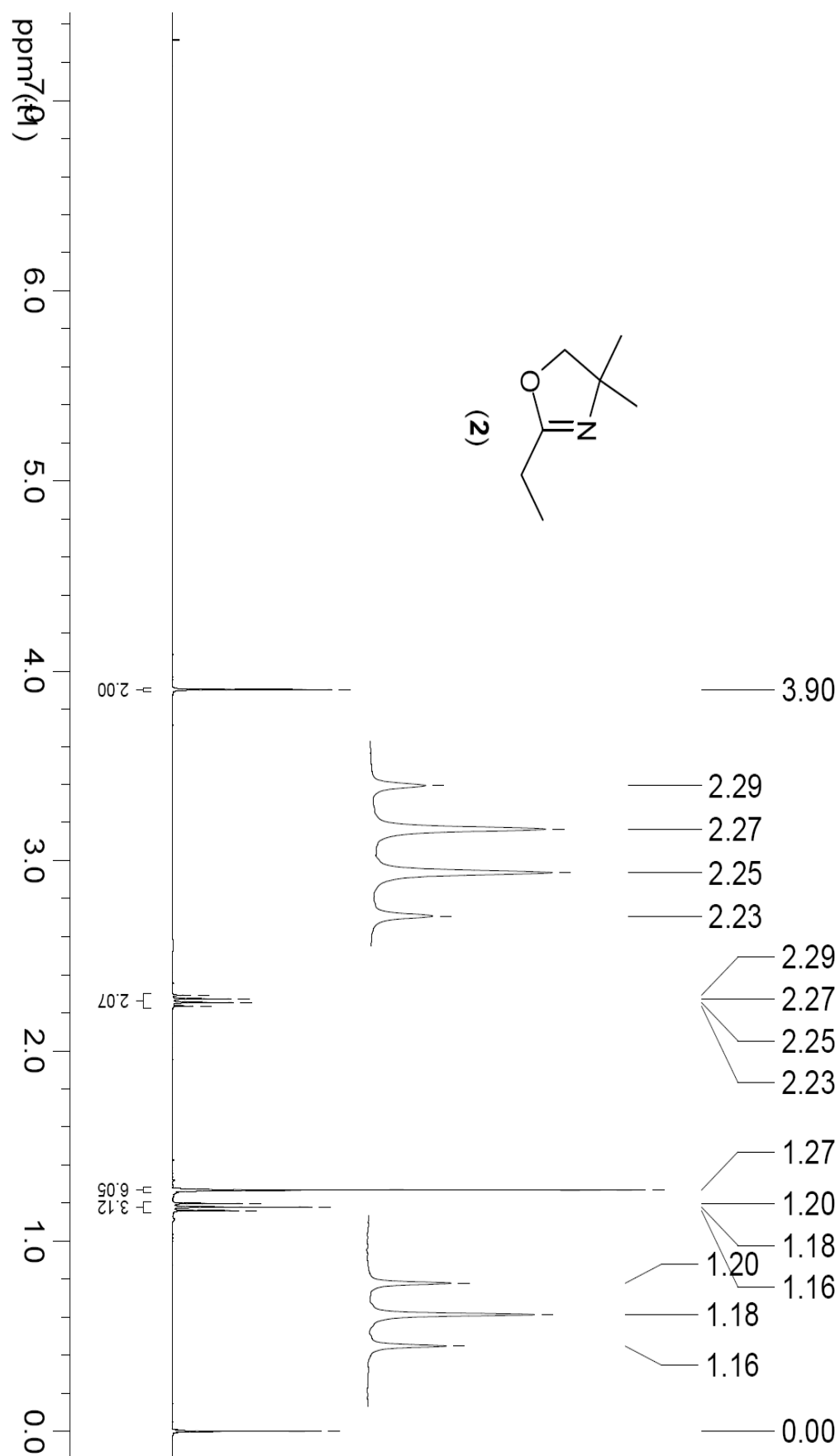
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**1**)



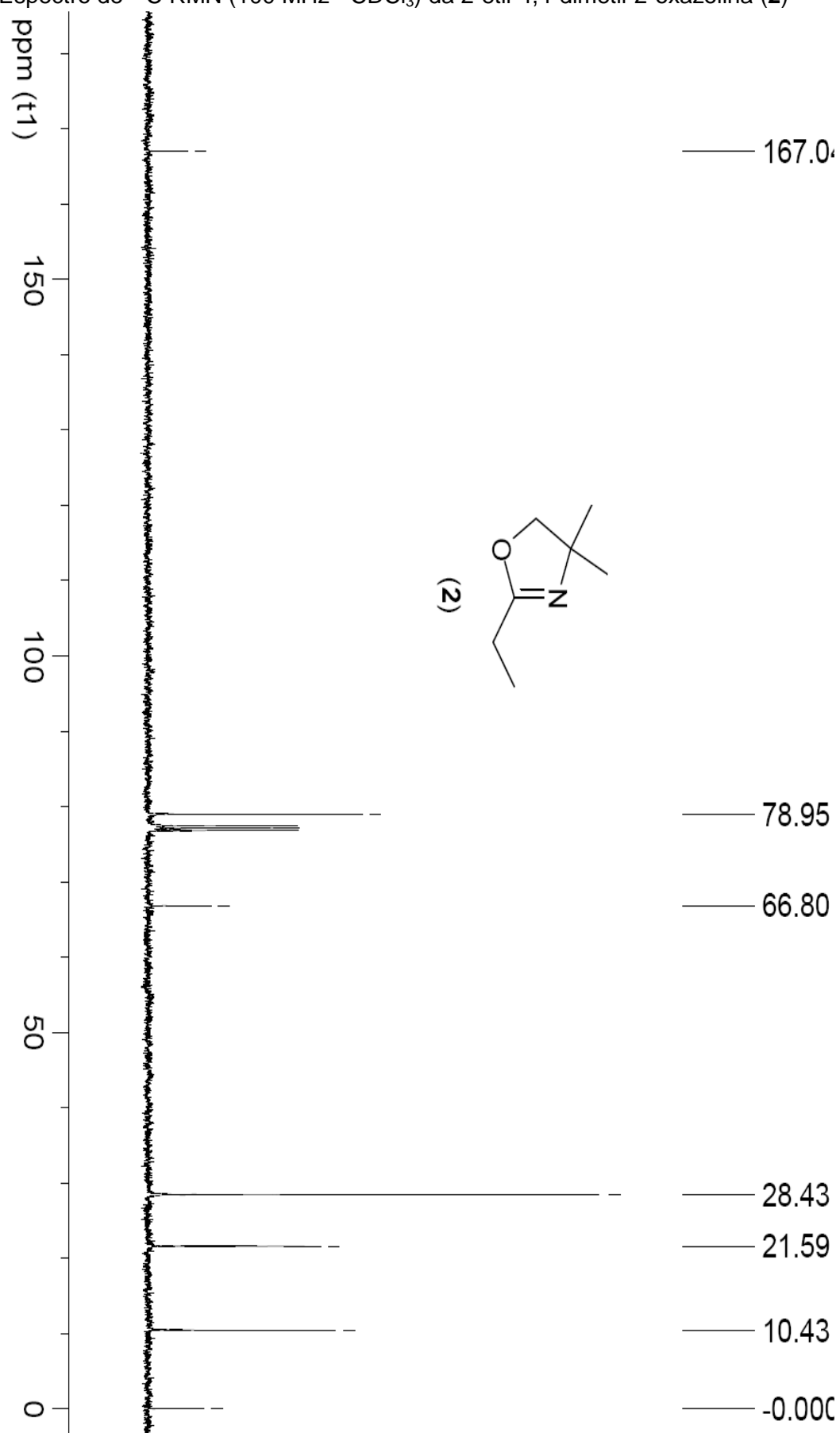
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**1**)



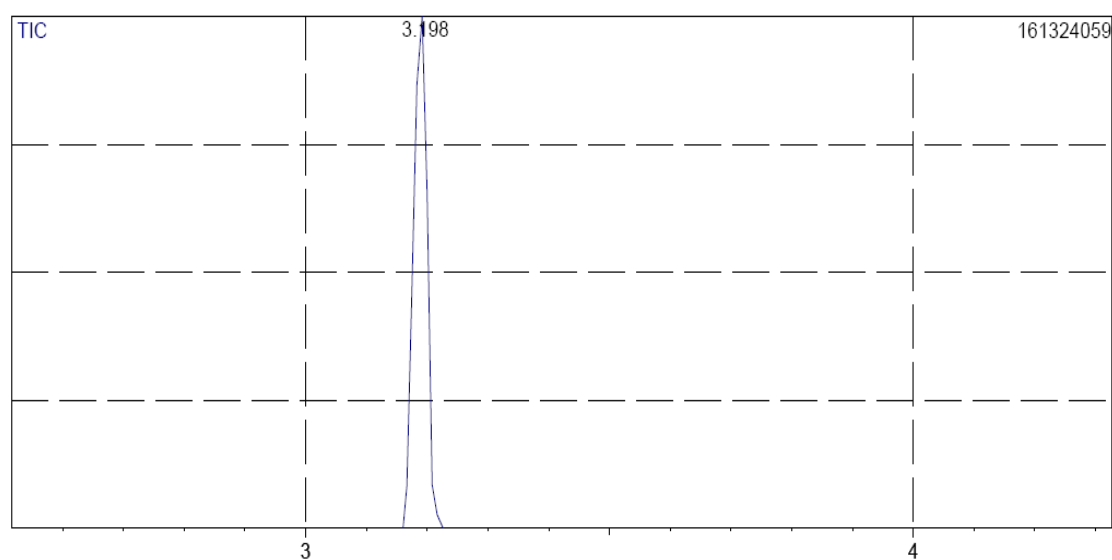
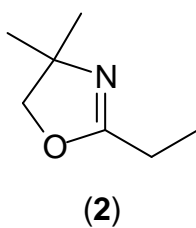
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**2**)



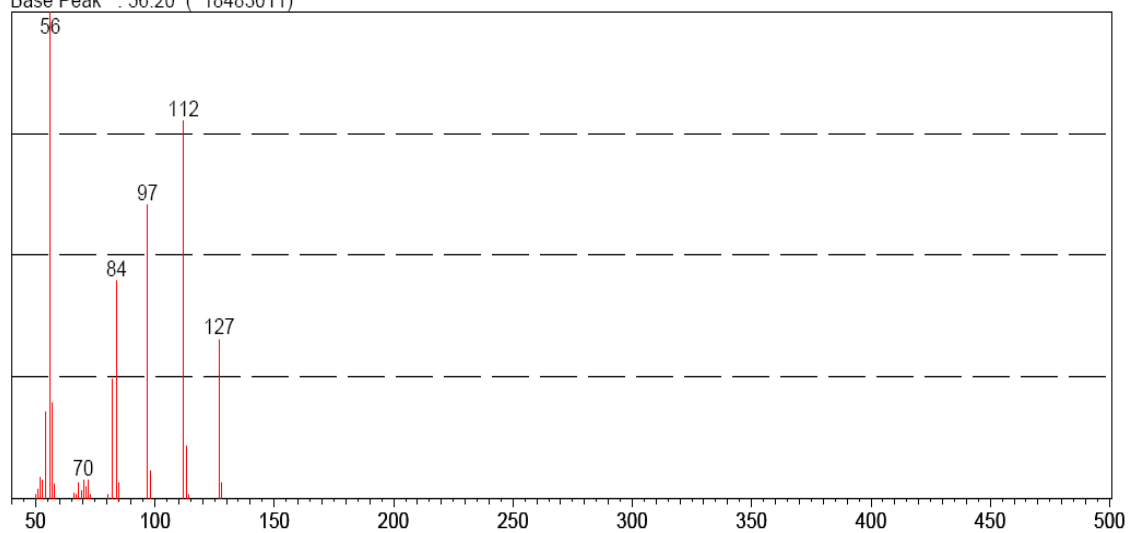
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**2**)



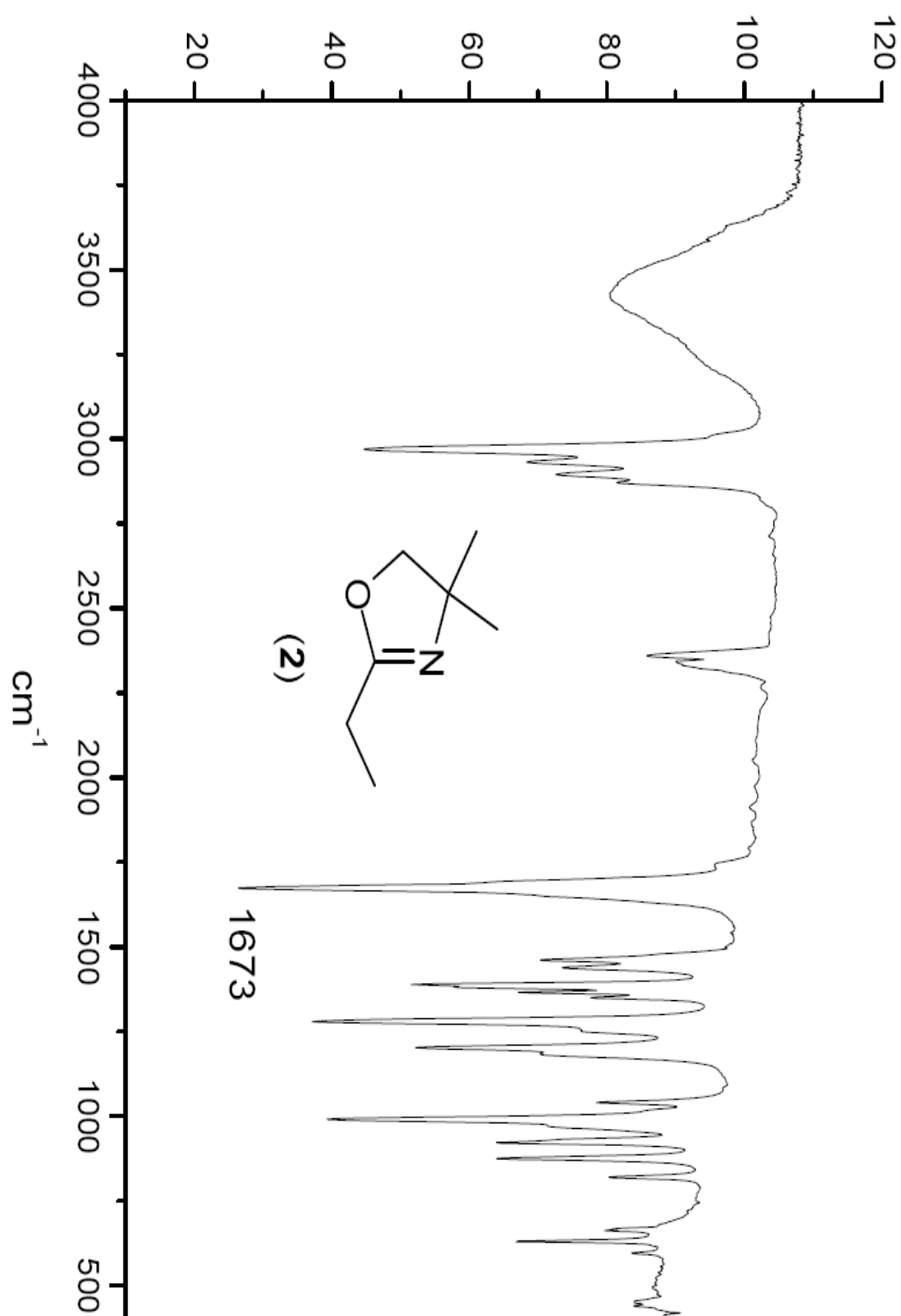
Espectro de Massas da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)



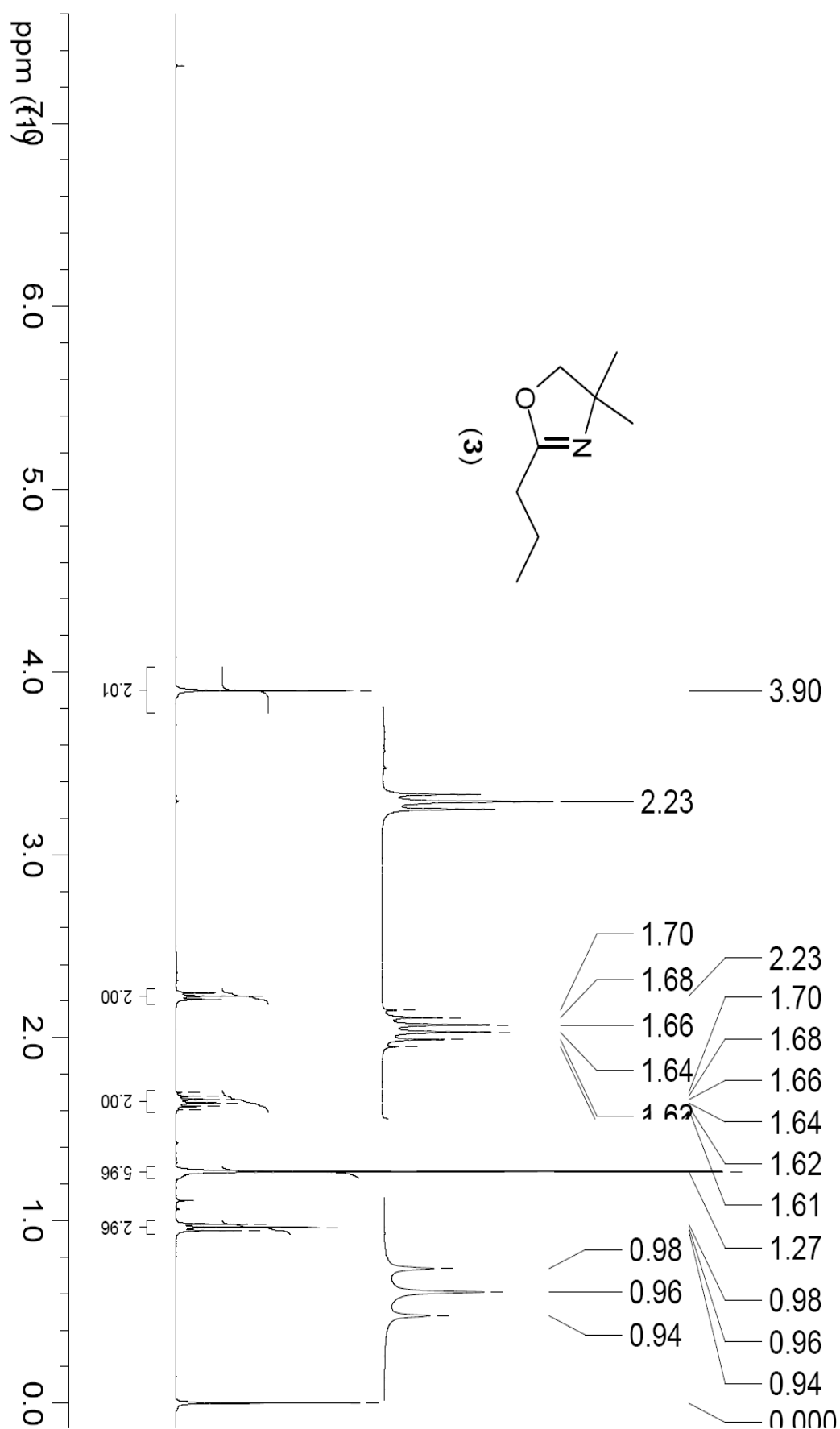
Scan # : (356 - 360)
Mass Peak # : 27 Ret. Time : (3.152 - 3.186)
Base Peak : 56.20 (18483011)



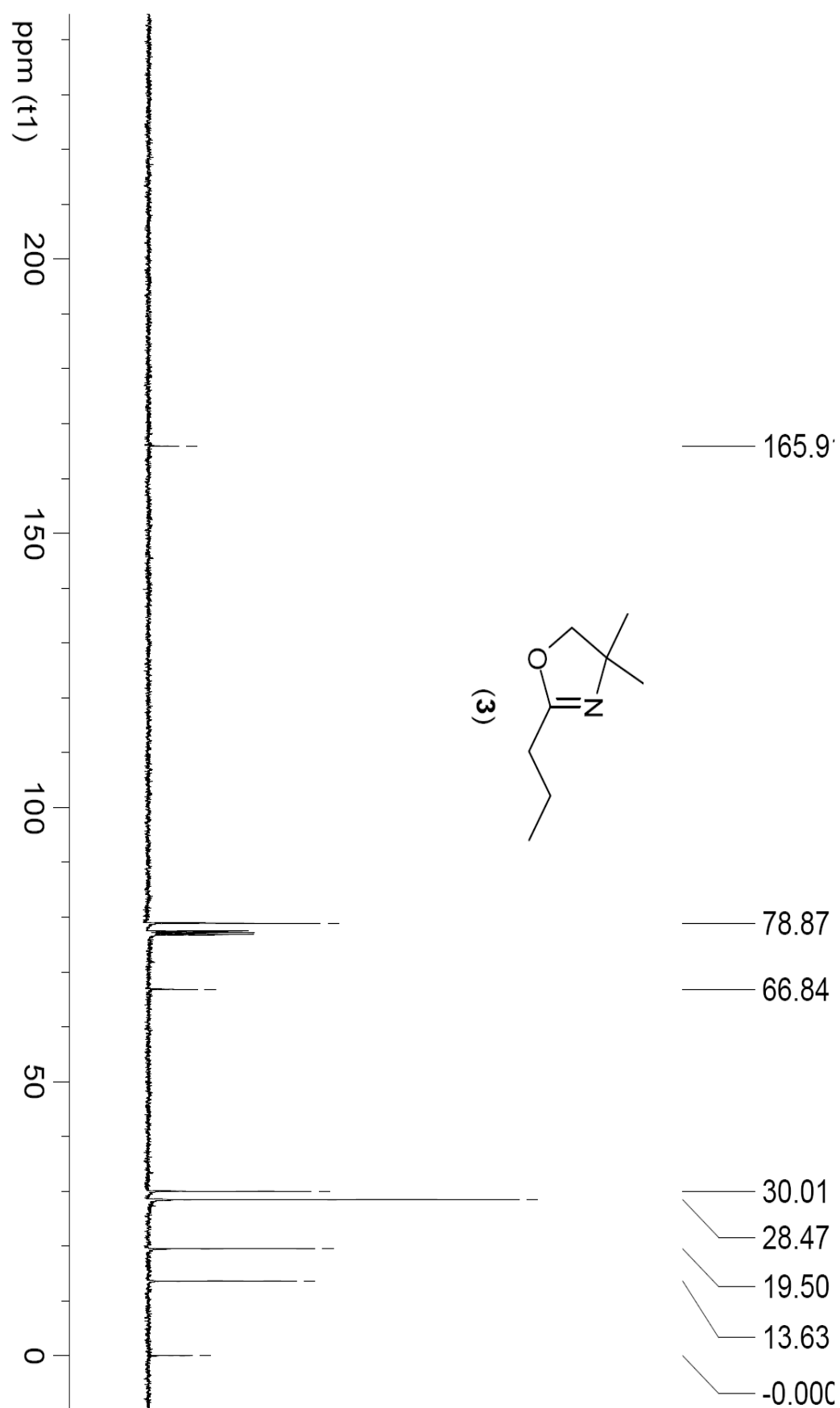
Espectro de infra vermelho do da 2-etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2)



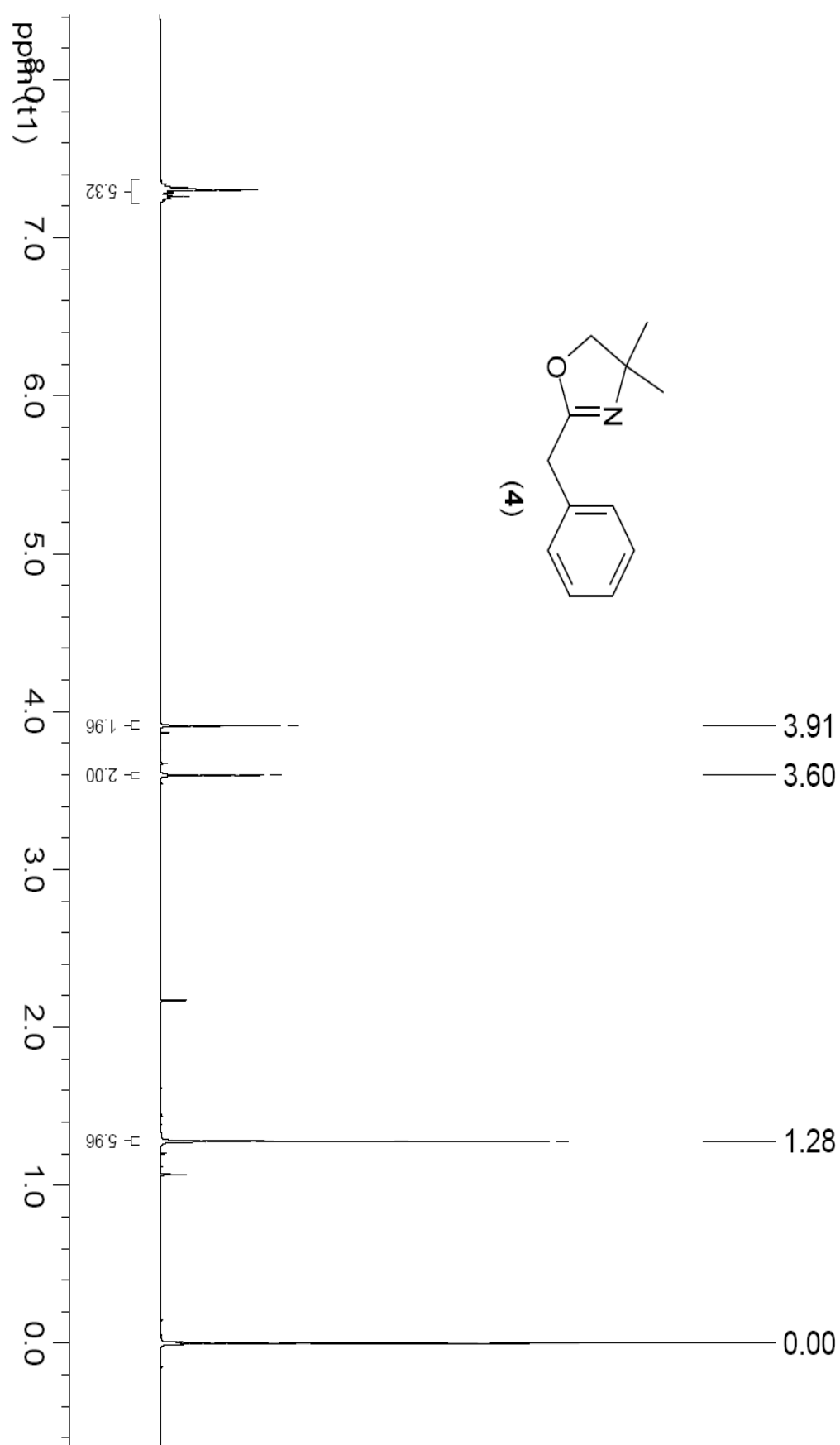
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-propil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**3**)



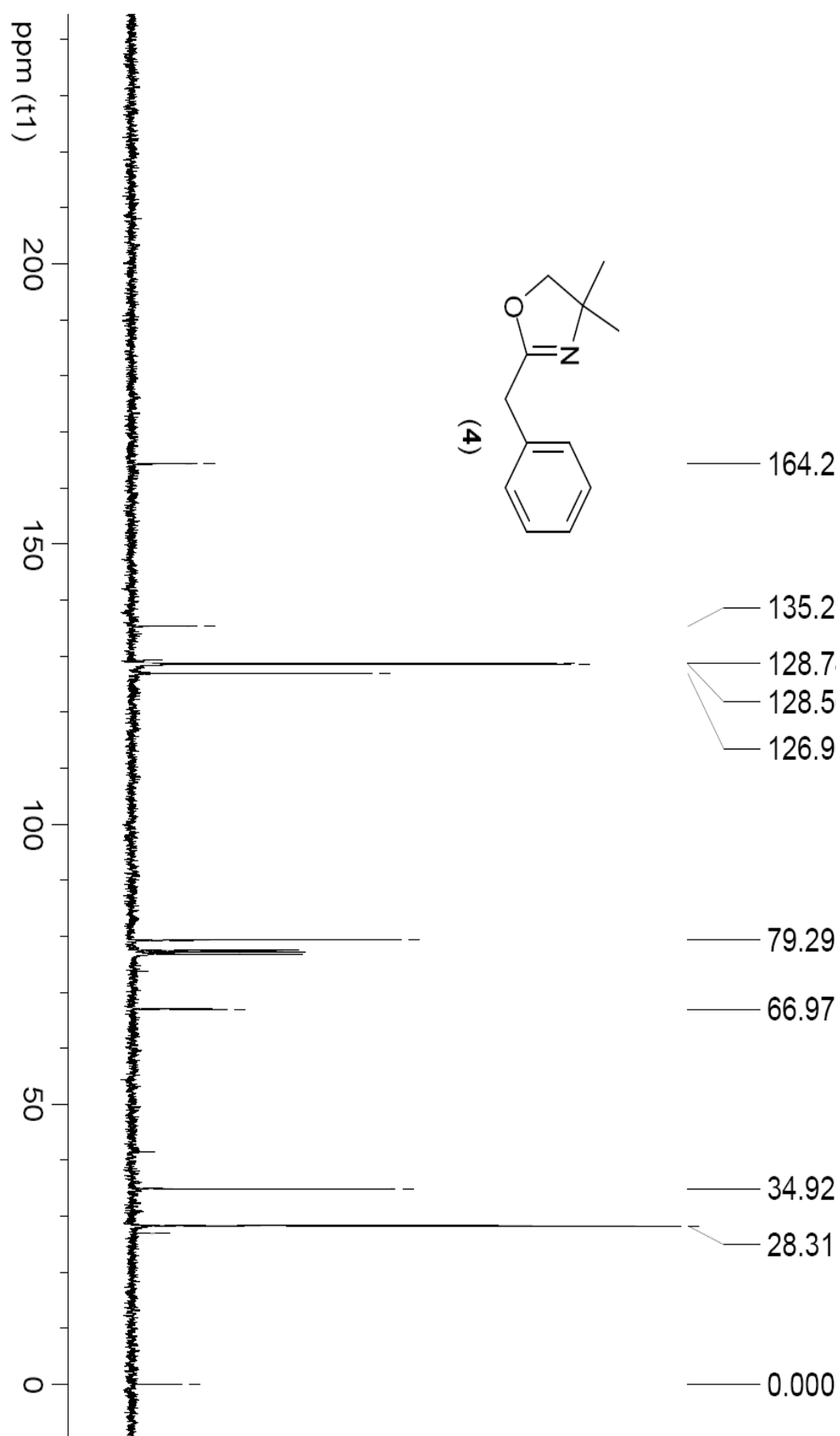
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-propil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**3**)



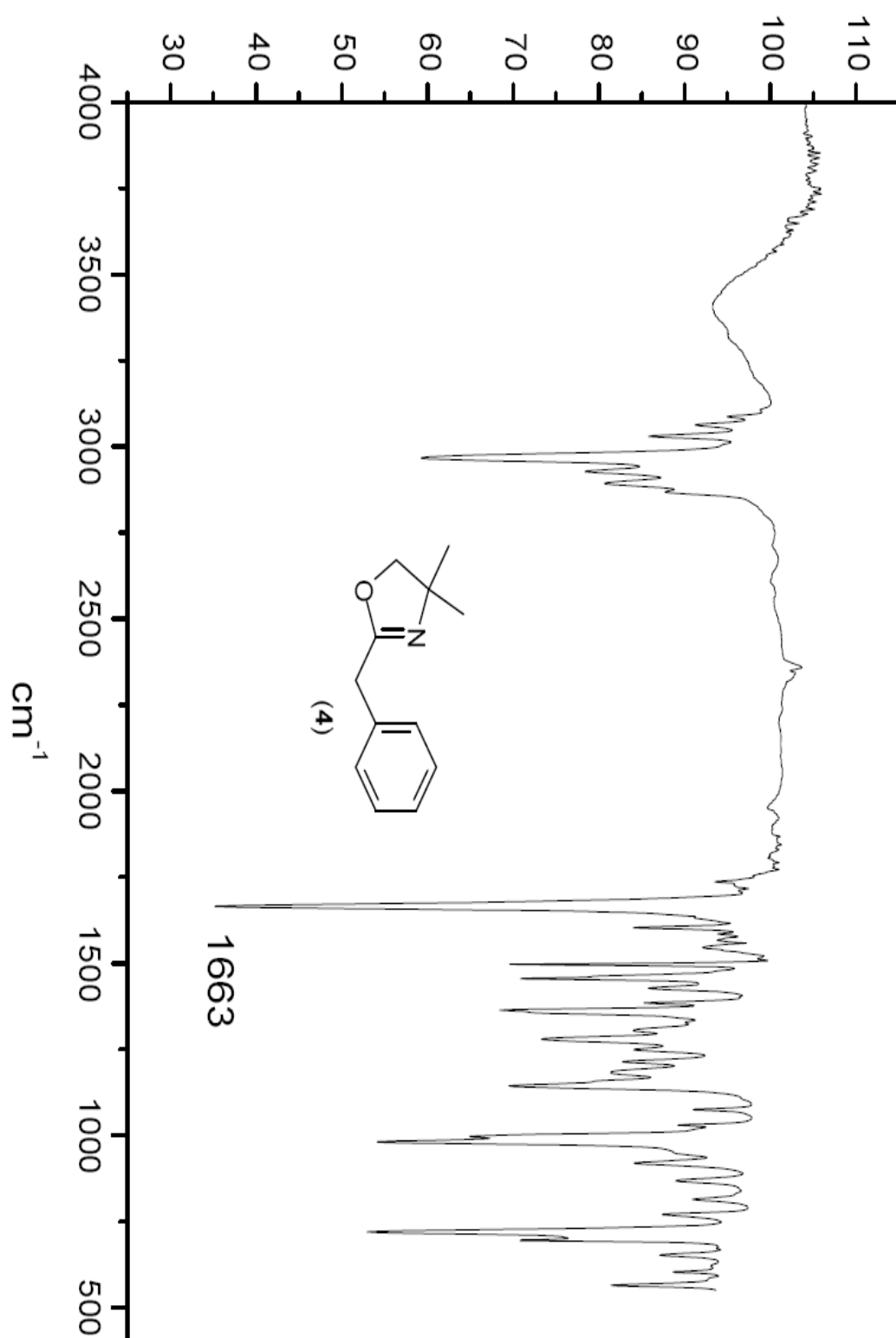
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**4**)



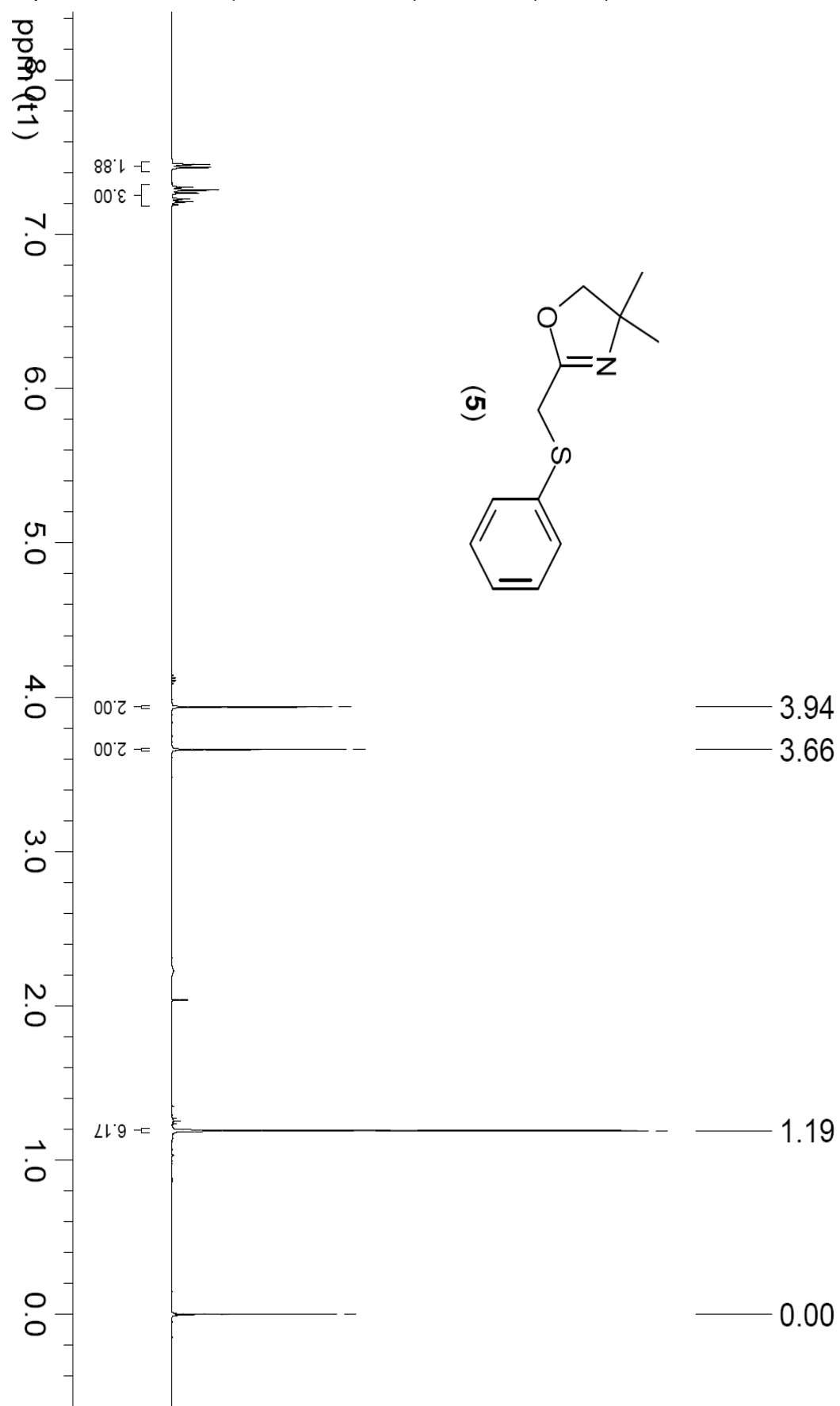
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (**4**)



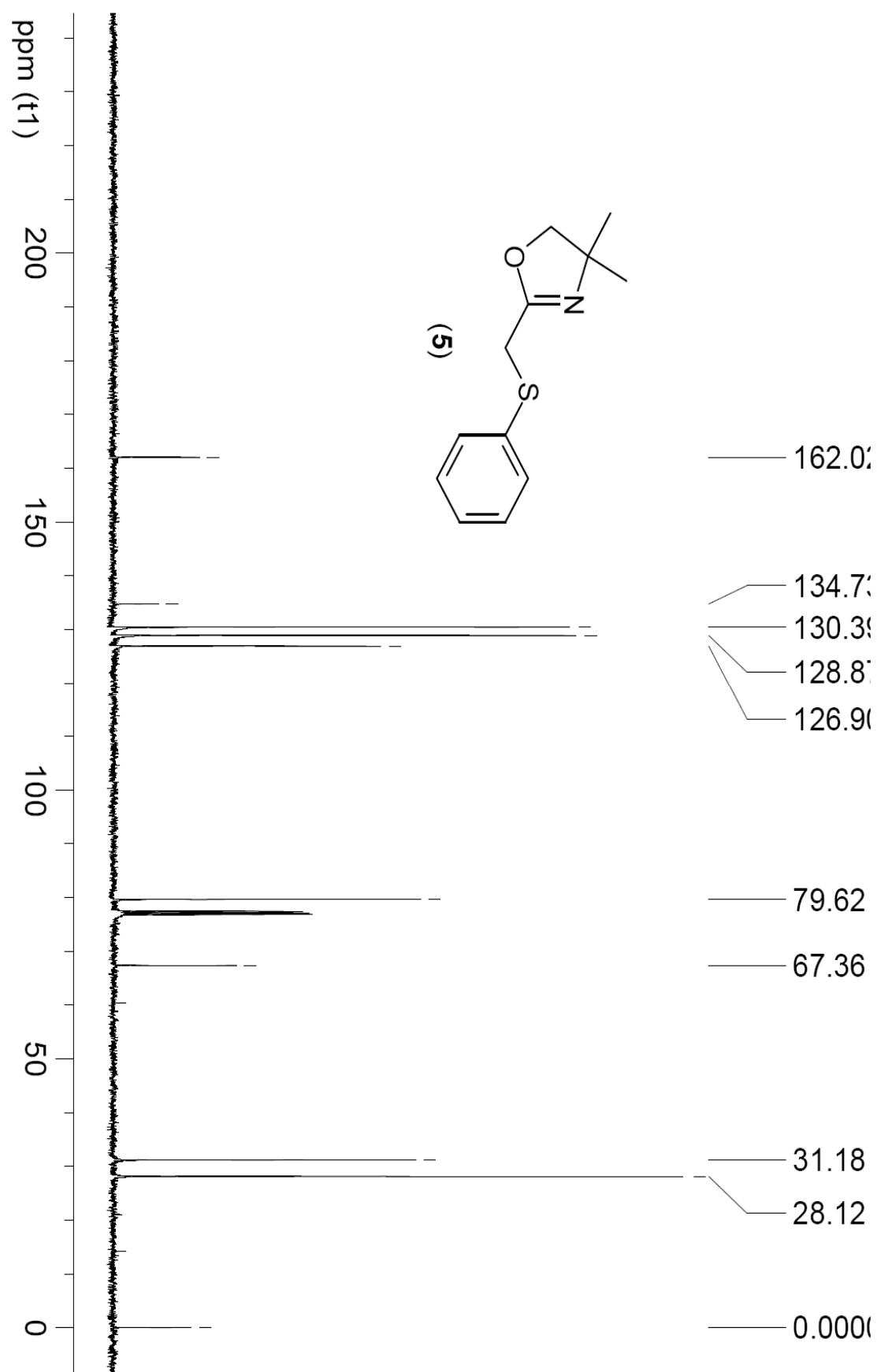
Espectro de infra vermelho da 2-benzil-4,4-dimetil-2-oxazolina (4)

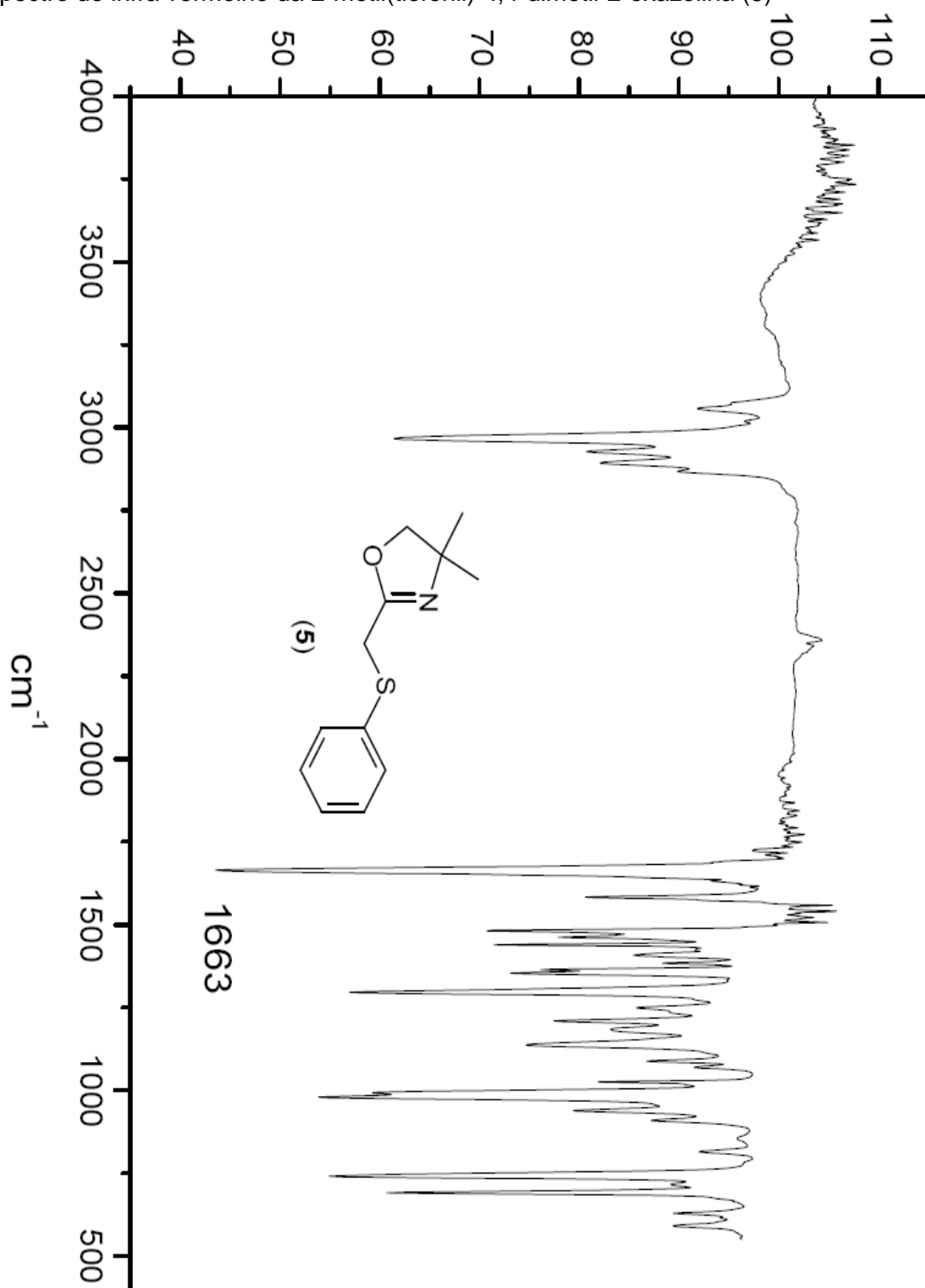


Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**5**)

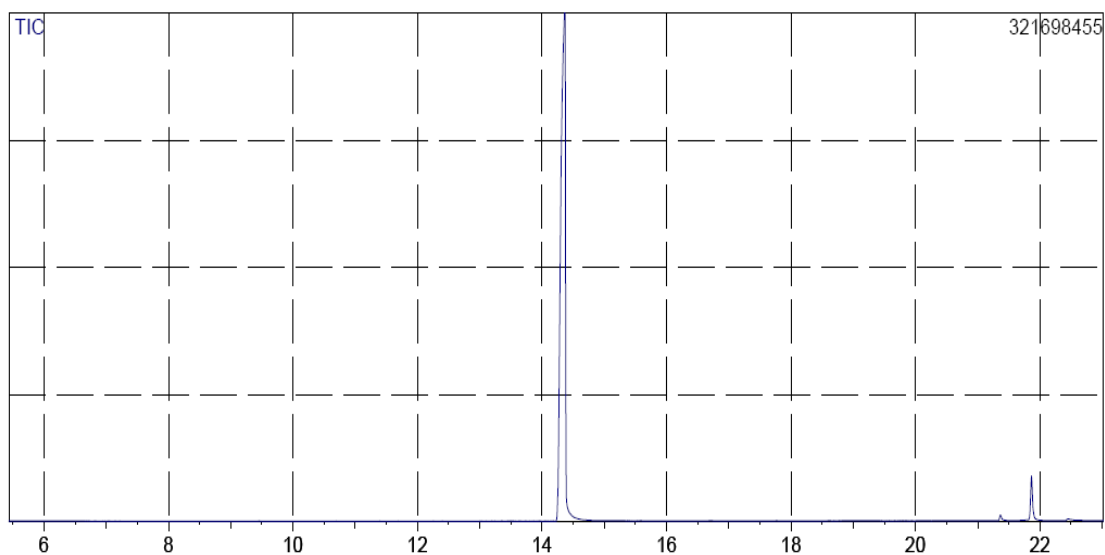
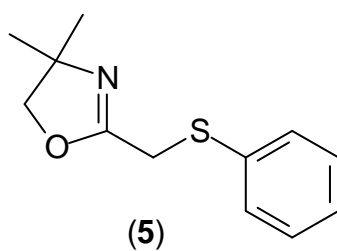


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**5**)



Espectro de infra vermelho da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**5**)

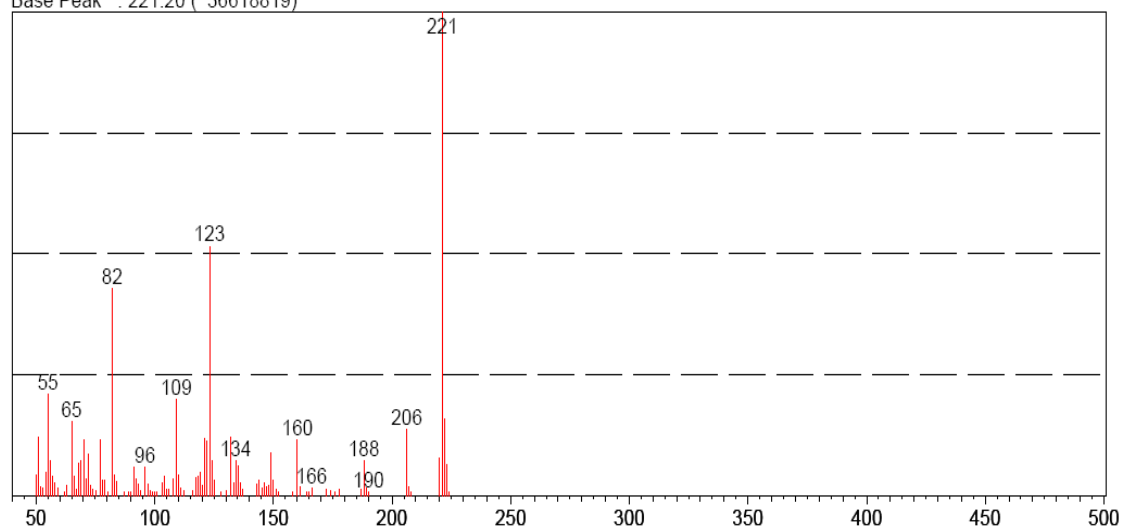
Espectro de massas da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5)



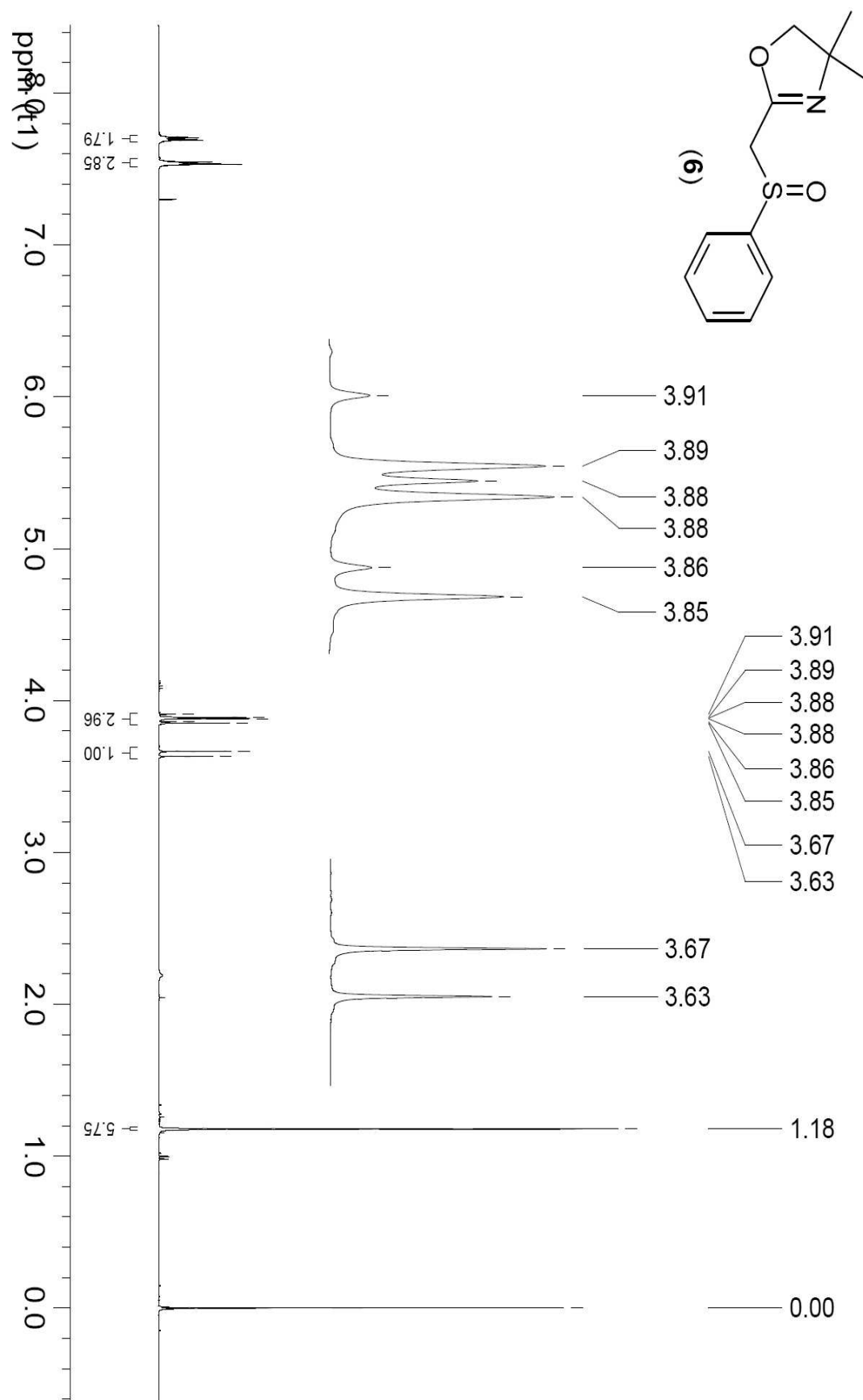
Scan # : (1298 - 1298)

Mass Peak # : 102 Ret. Time : (14.300 - 14.307)

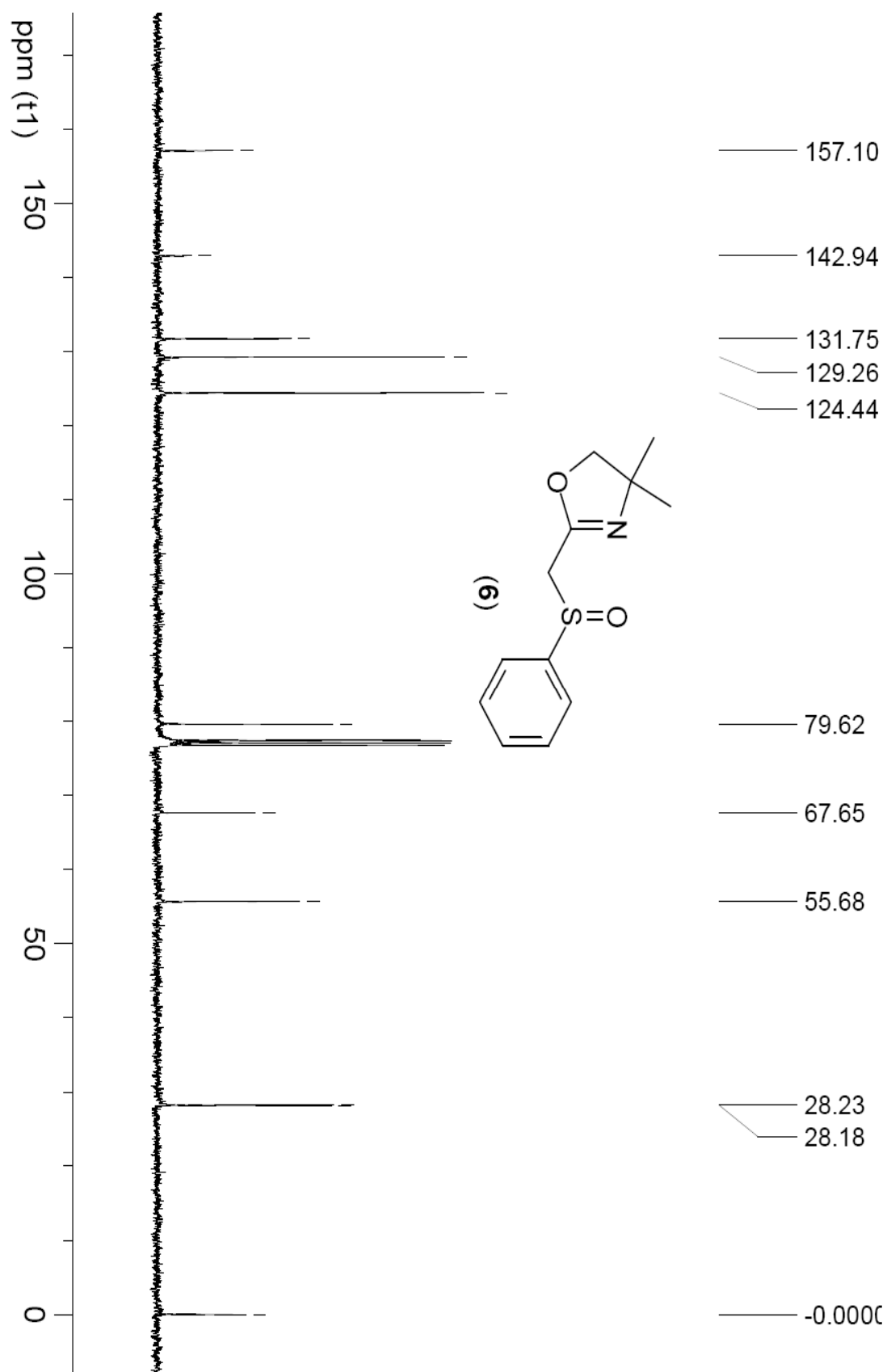
Base Peak : 221.20 (36618819)



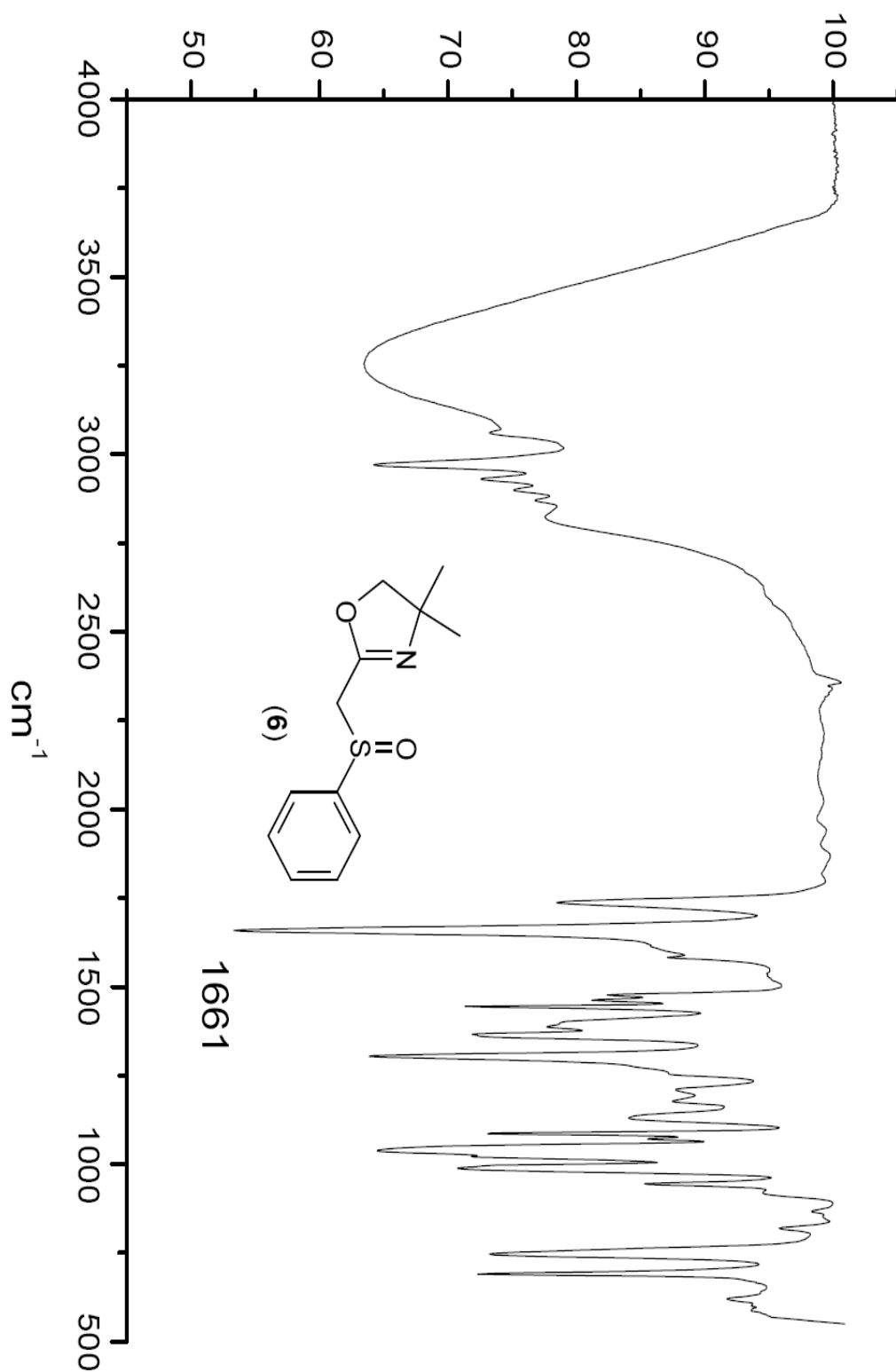
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da 2-metil(fenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**6**)



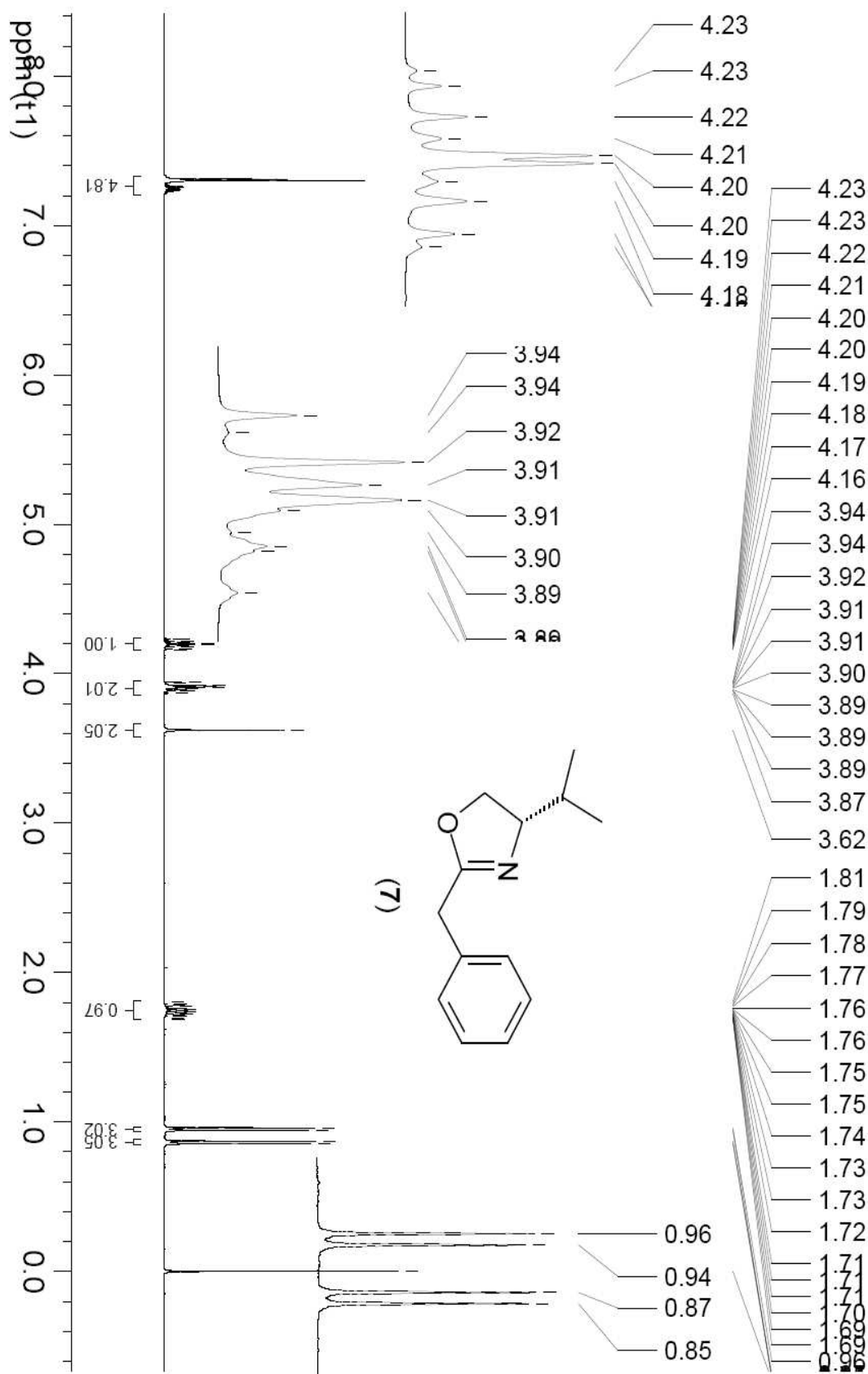
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da 2-metil(fenilsulfinil) -4,4-dimetil-2-oxazolina (6)



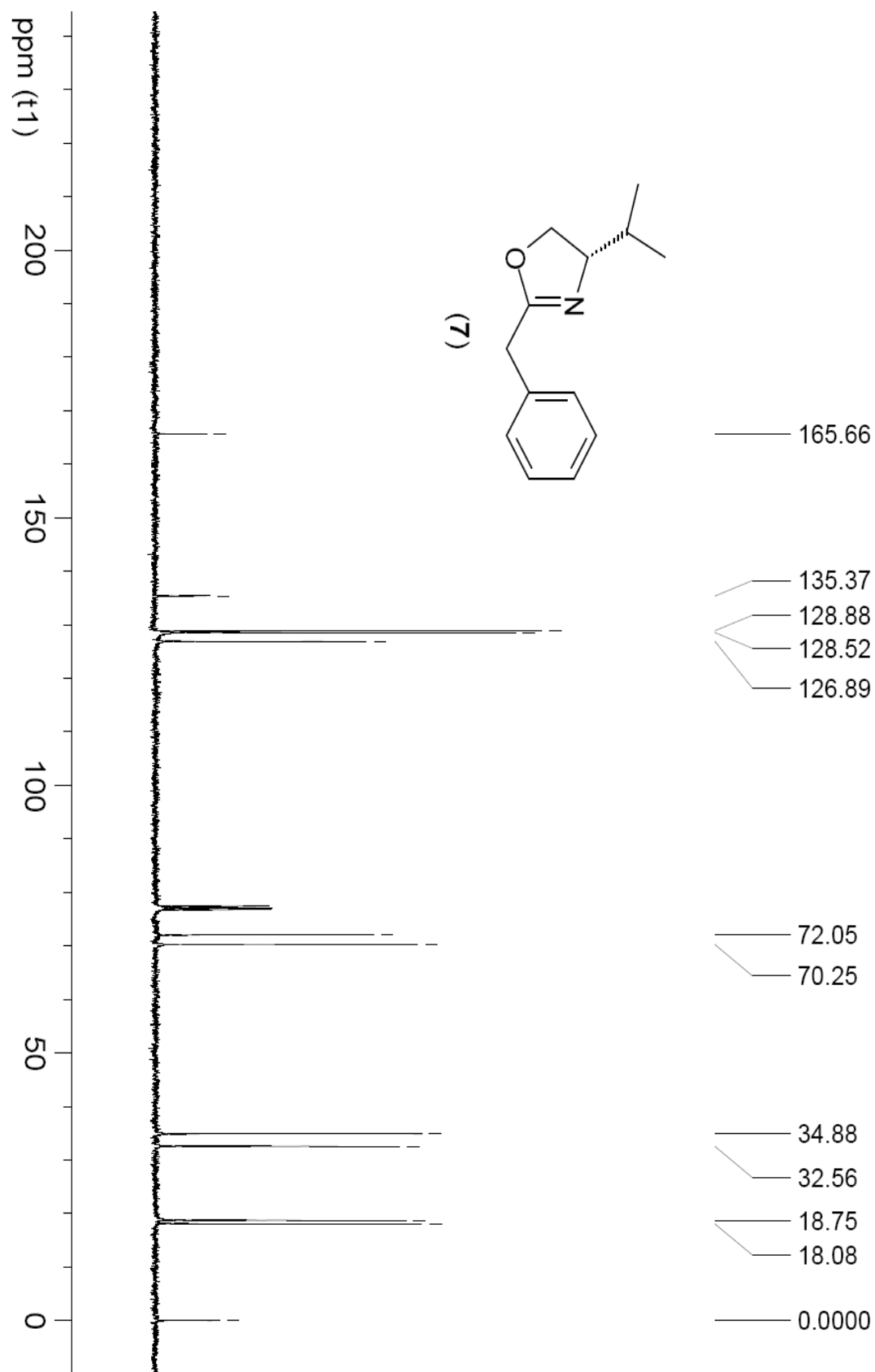
Espectro de infra vermelho RMN da 2-metil(fenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**6**)



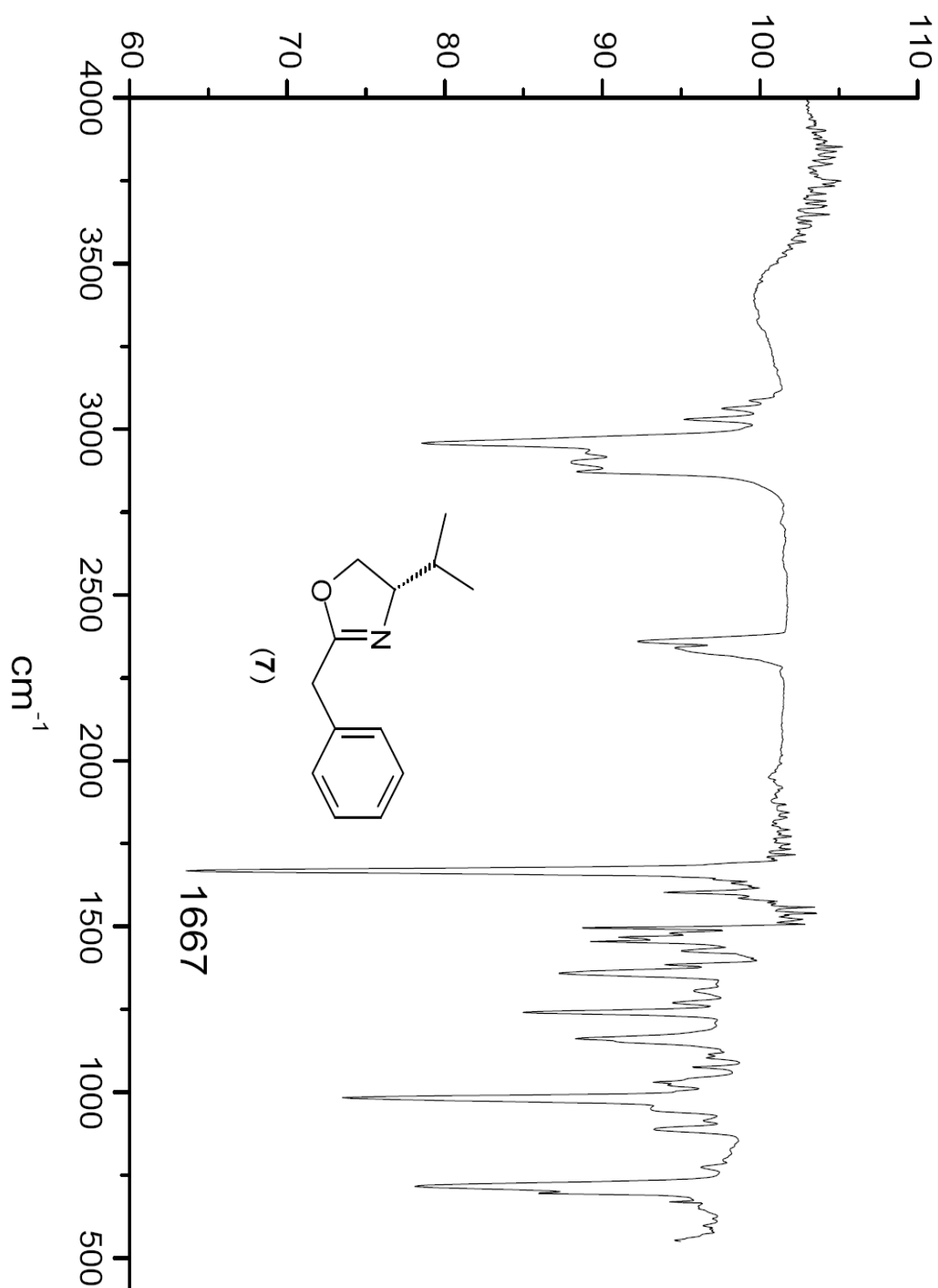
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (**7**)



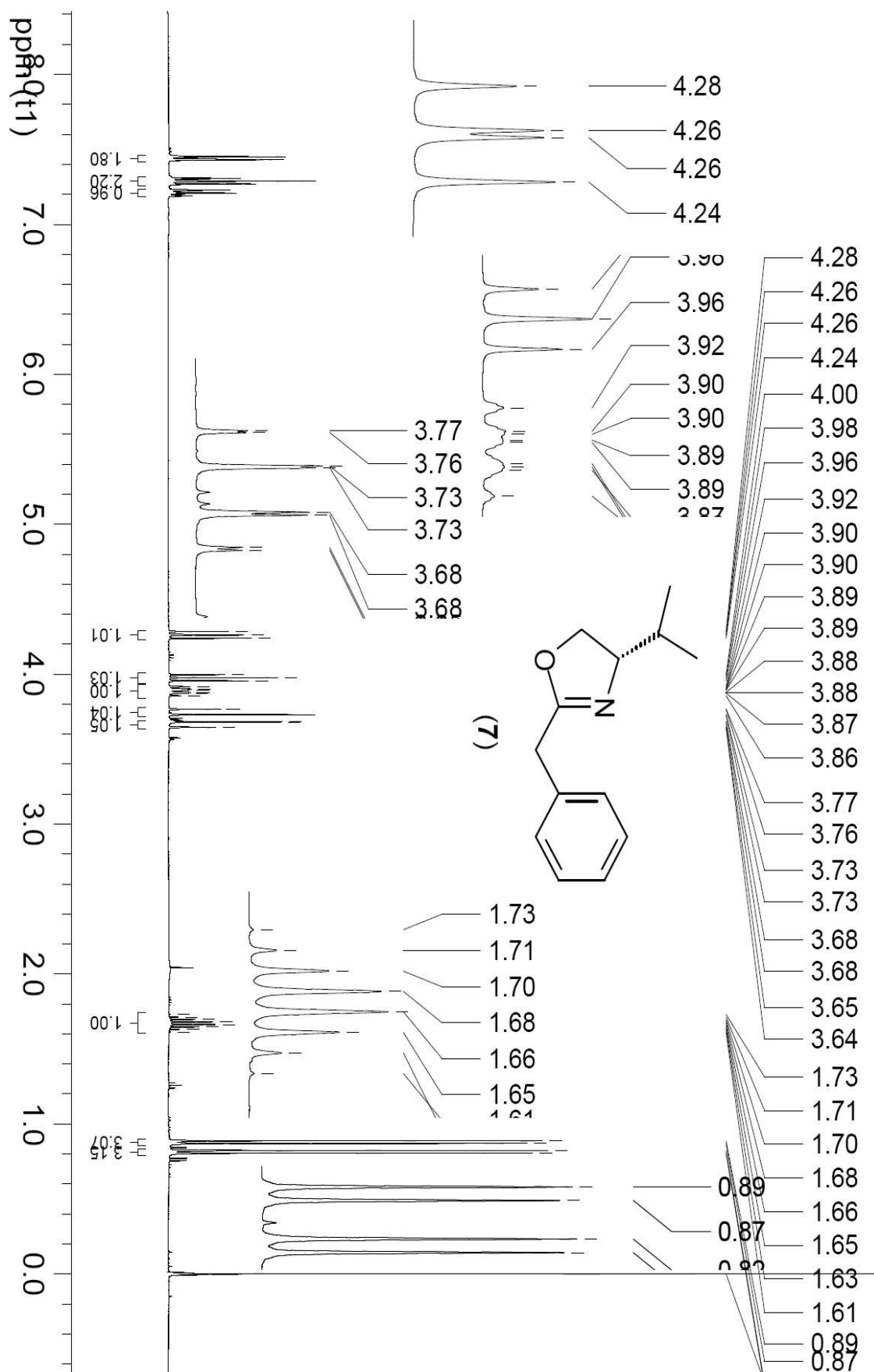
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (**7**)



Espectro de infra vermelho da (S)-2-benzil-4-isopropil-2-oxazolina (**7**)

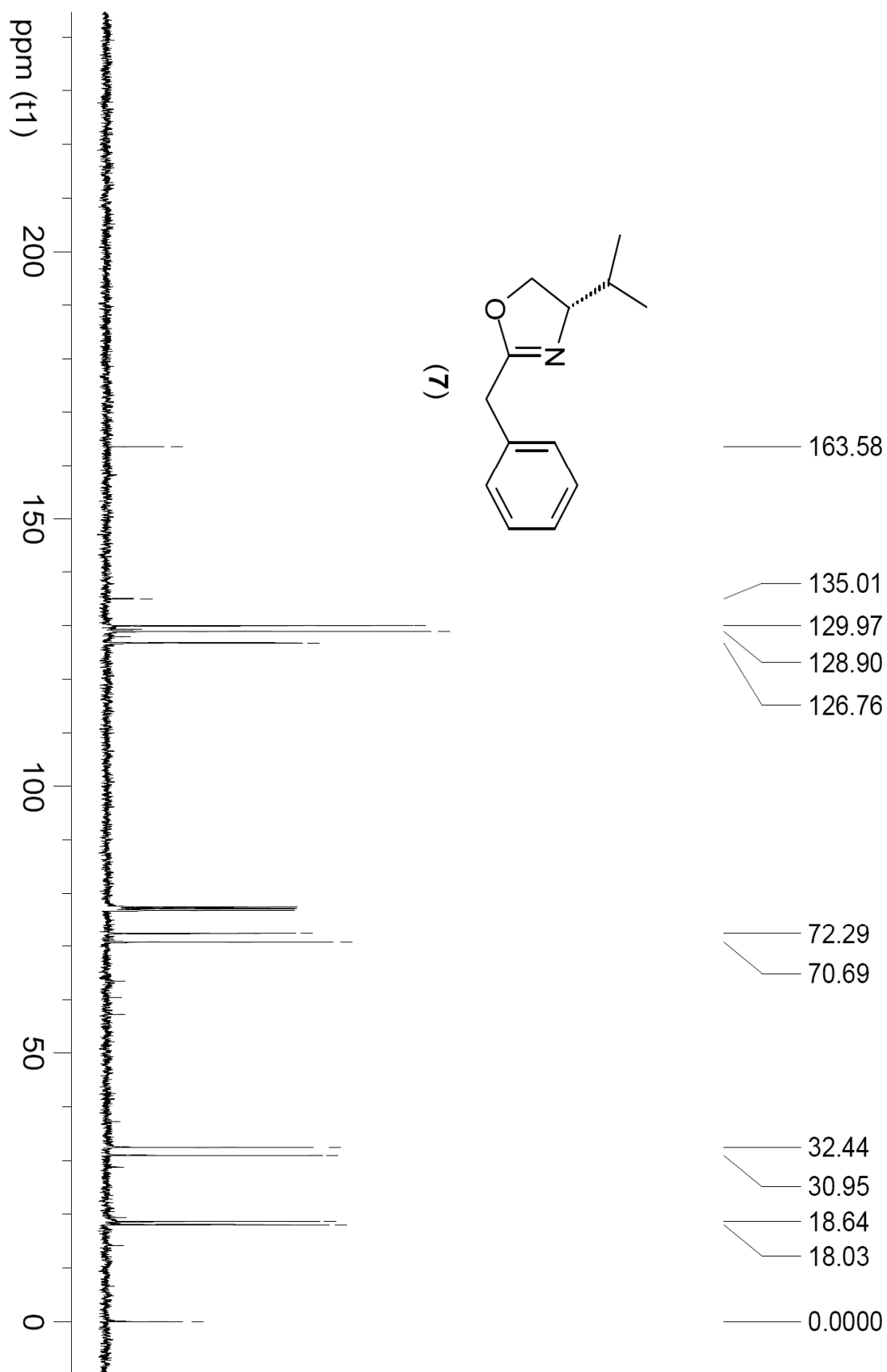


Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (**8**)

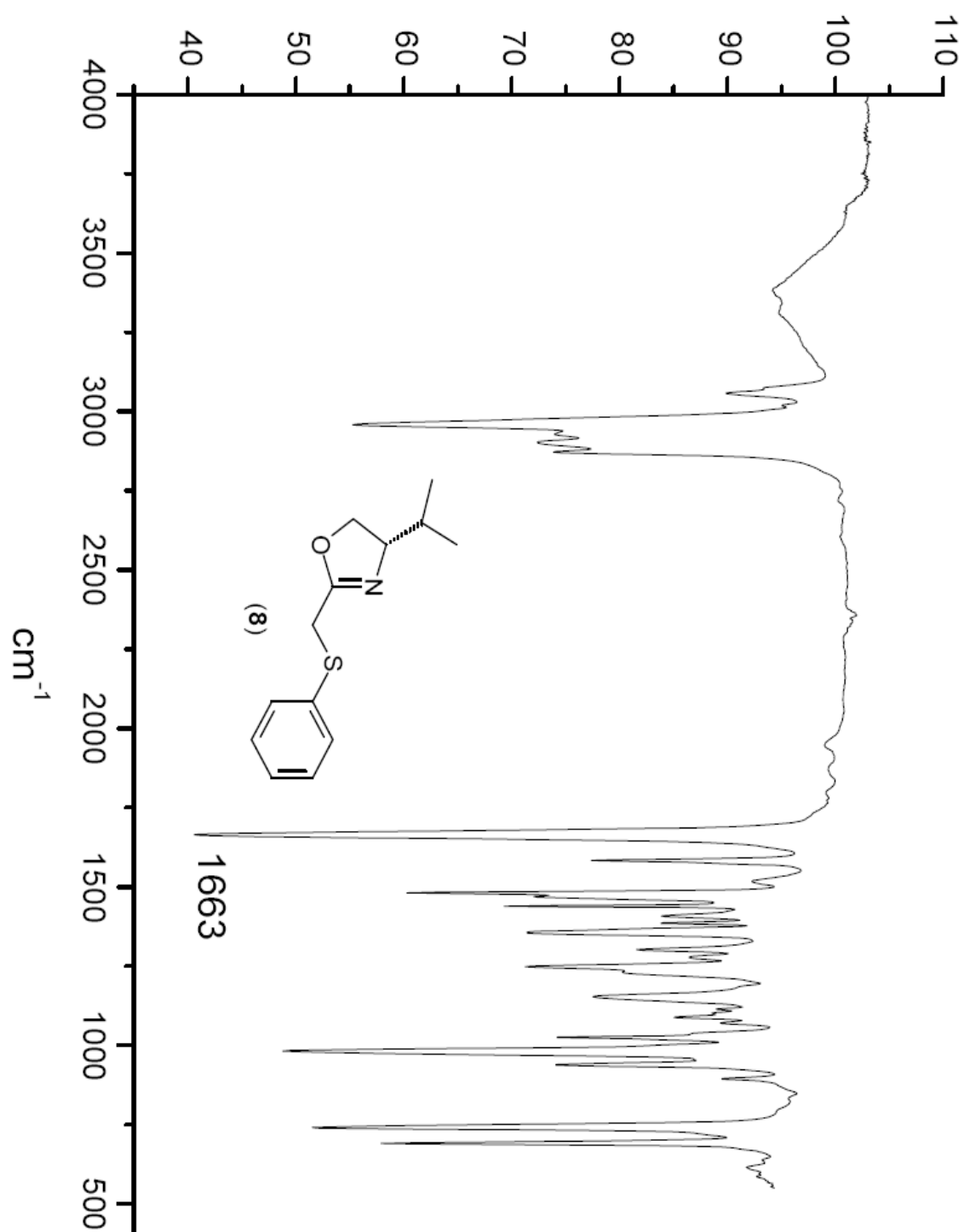


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina

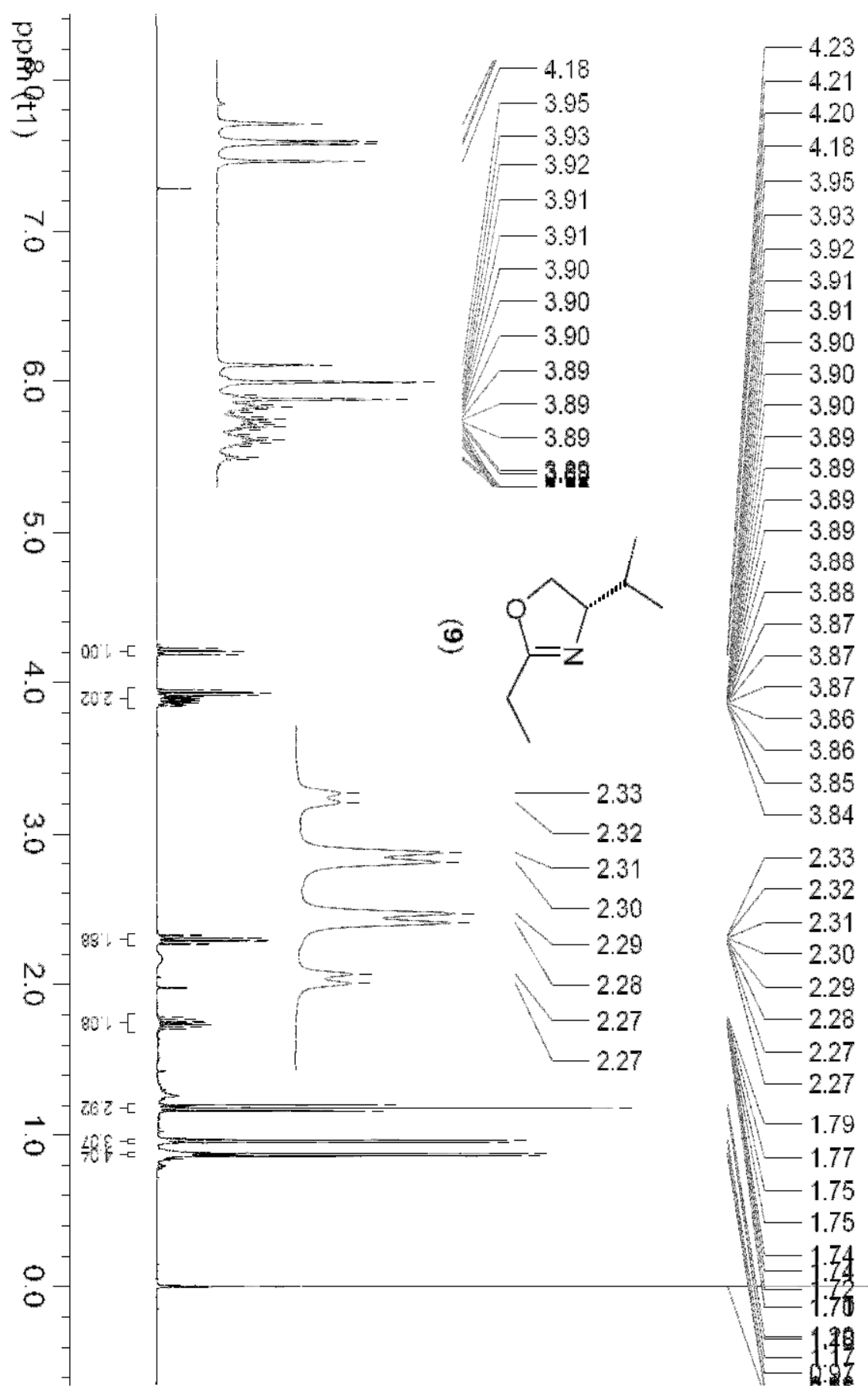
(8)



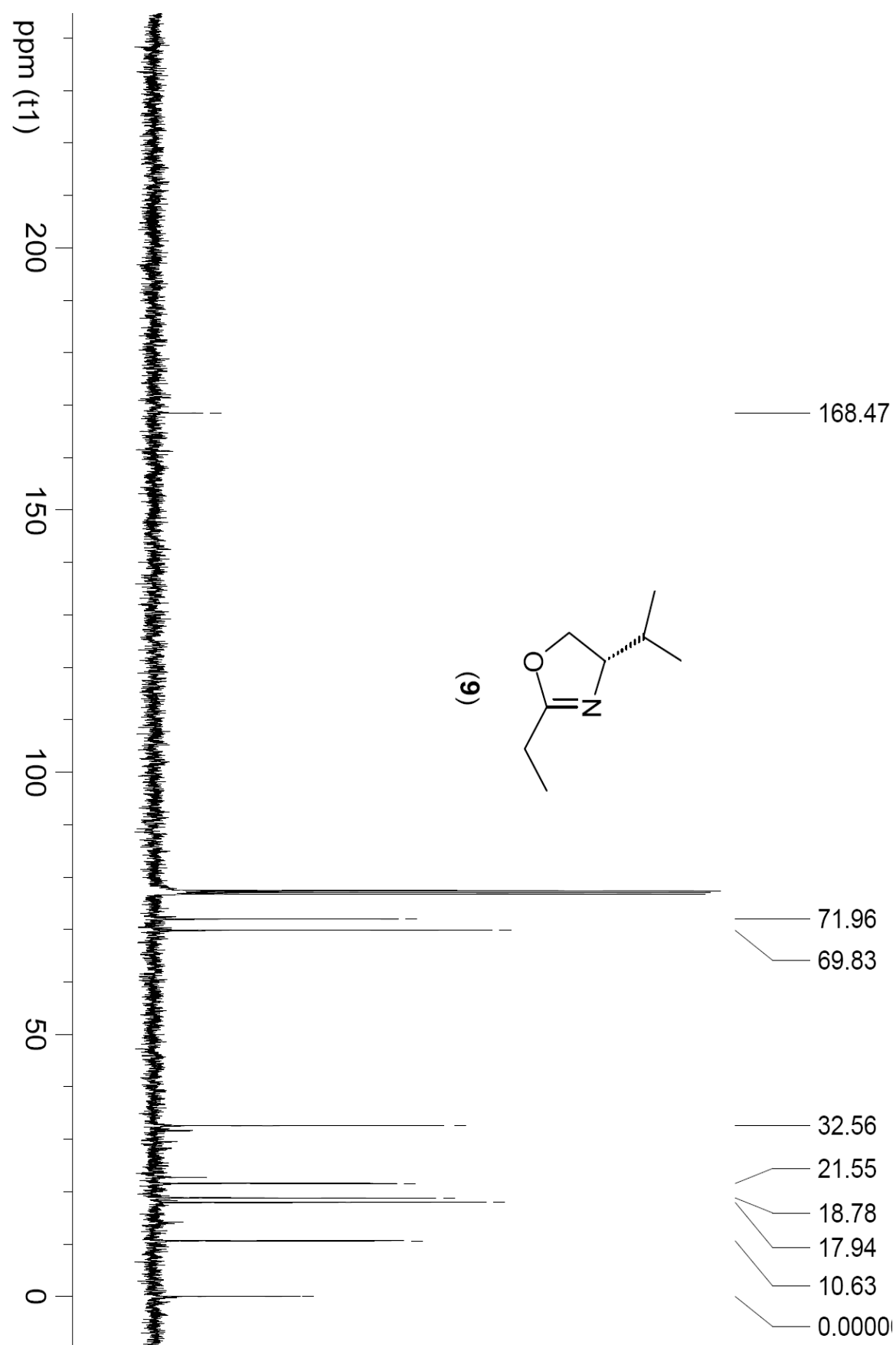
Espectro de infra vermelho da (S)-2-Metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (**8**)



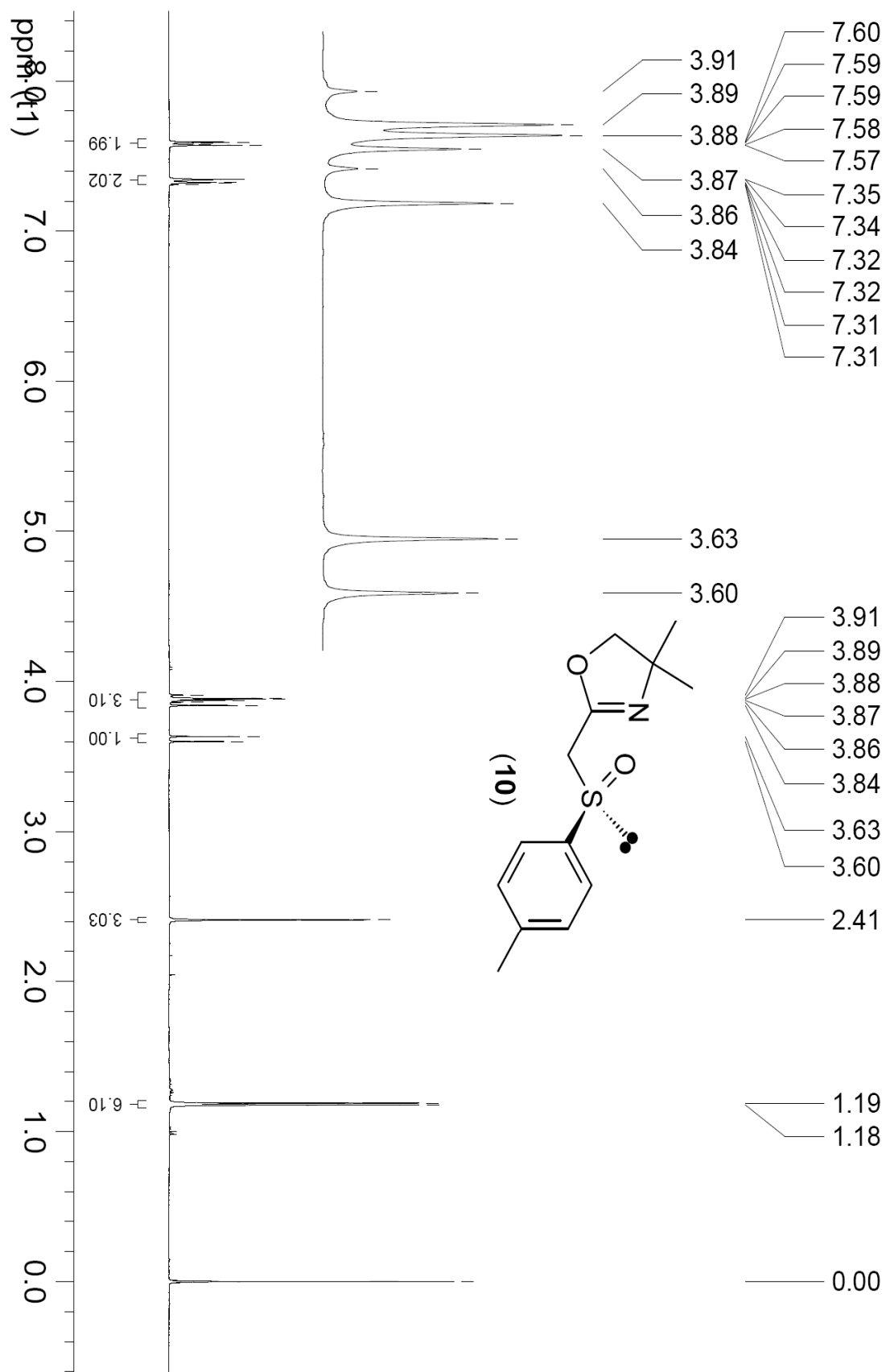
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (S)-2-etil-4-isopropil-2-oxazolina (**9**)



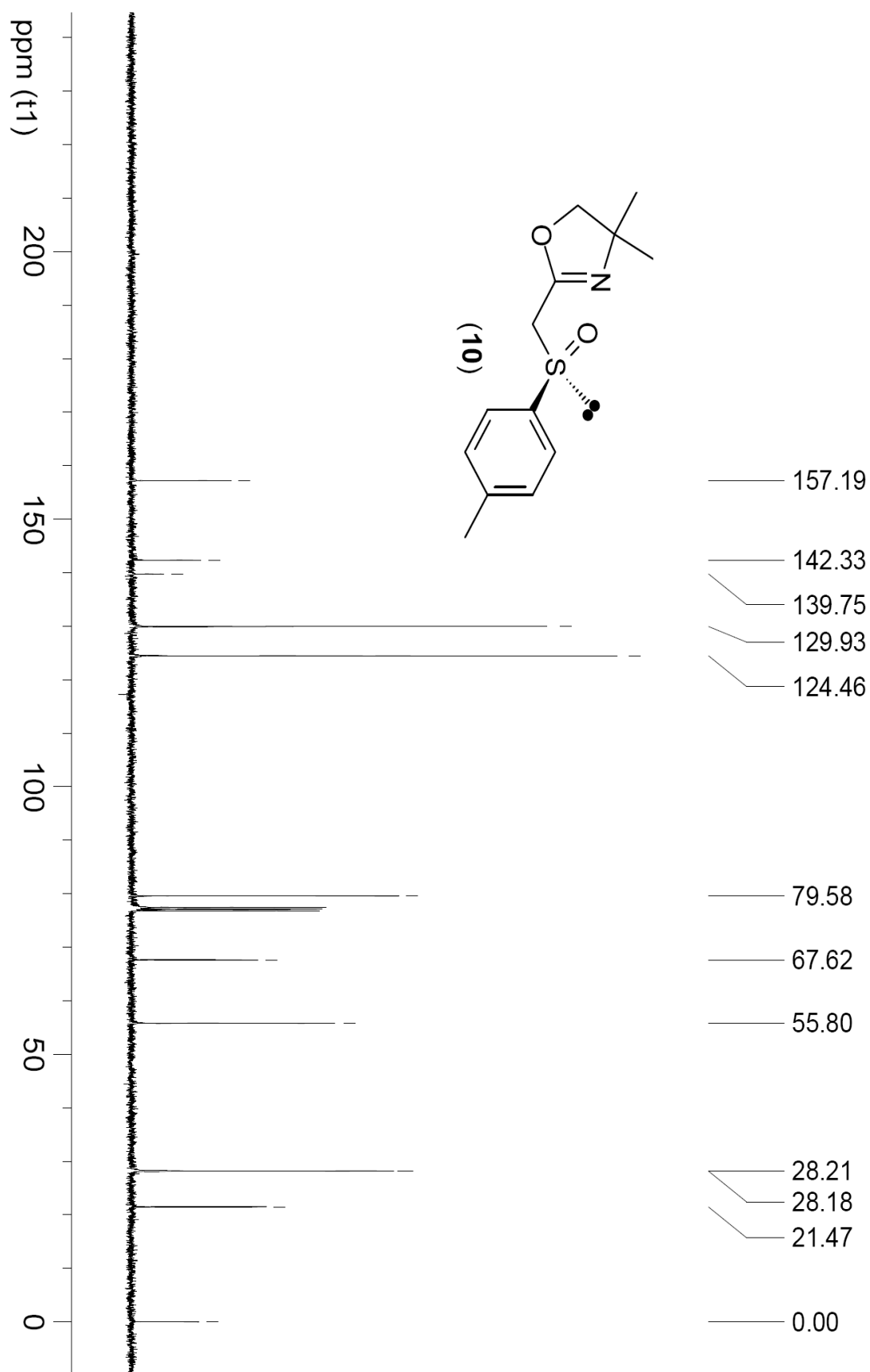
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (S)-2-etil-4-isopropil-2-oxazolina (**9**)



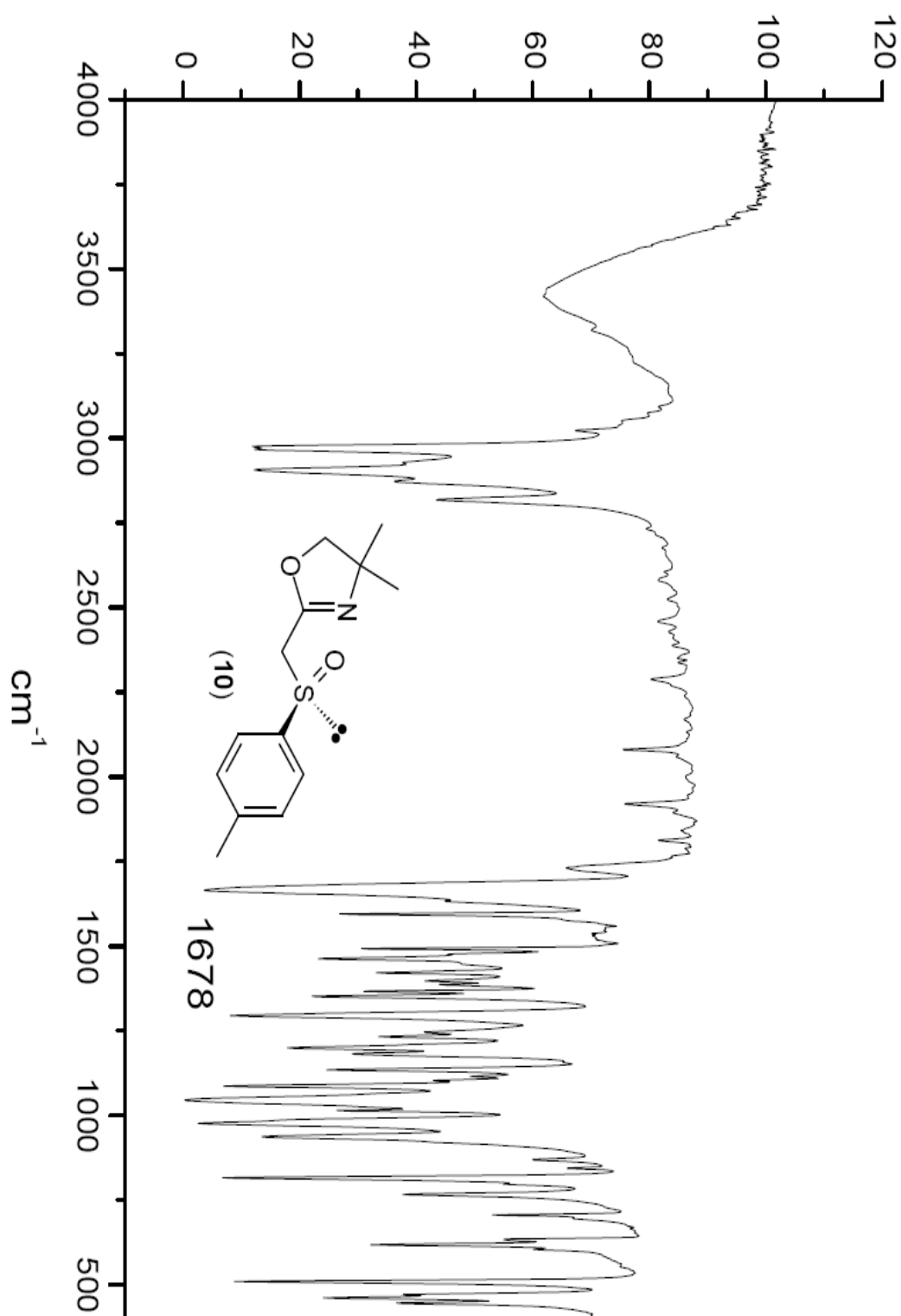
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da (*R*)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**10**).



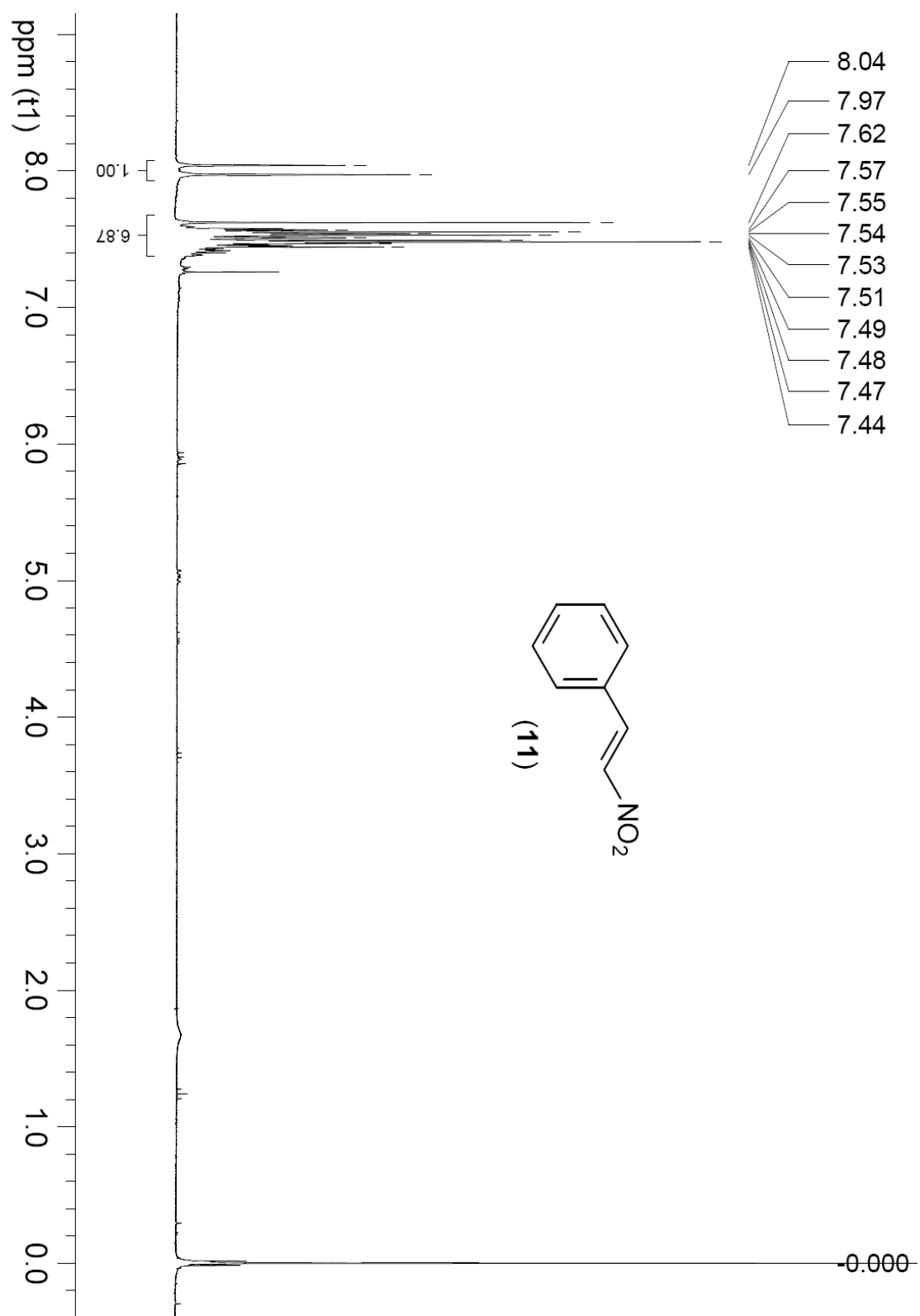
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da (R)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**10**).



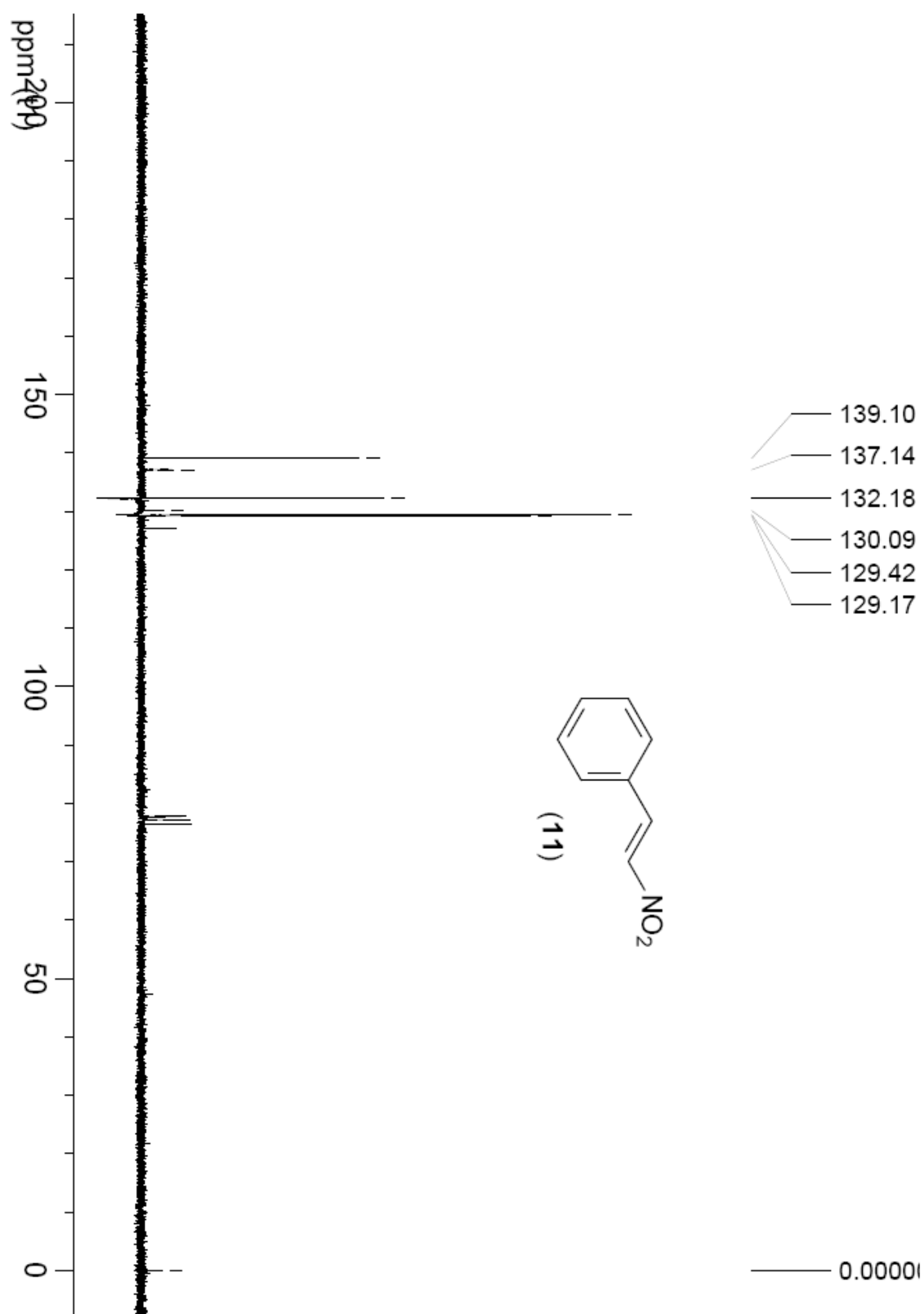
Espectro de infra vermelho da (*R*)-2-metil(4-metilfenilsulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**10**).



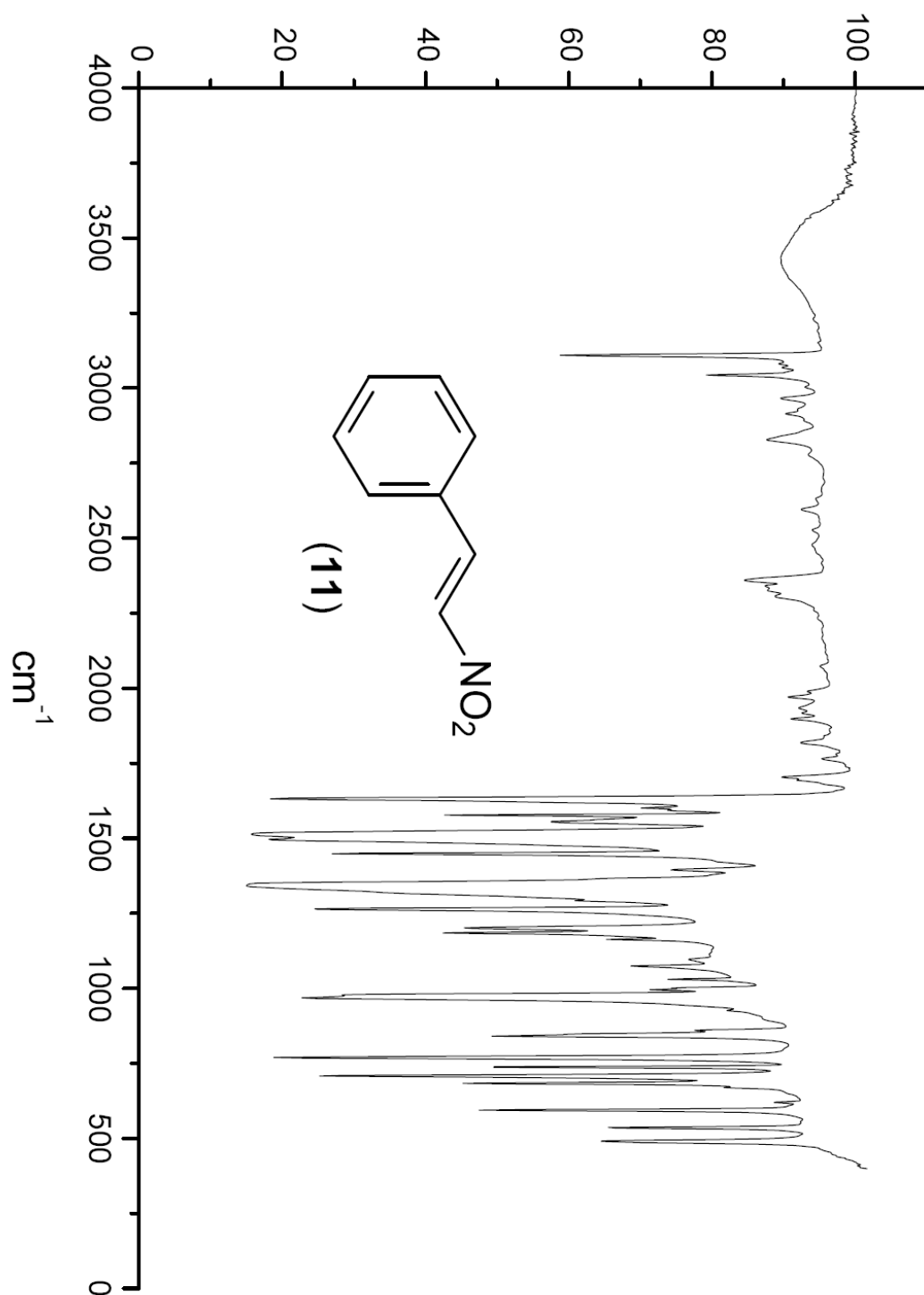
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**11**)



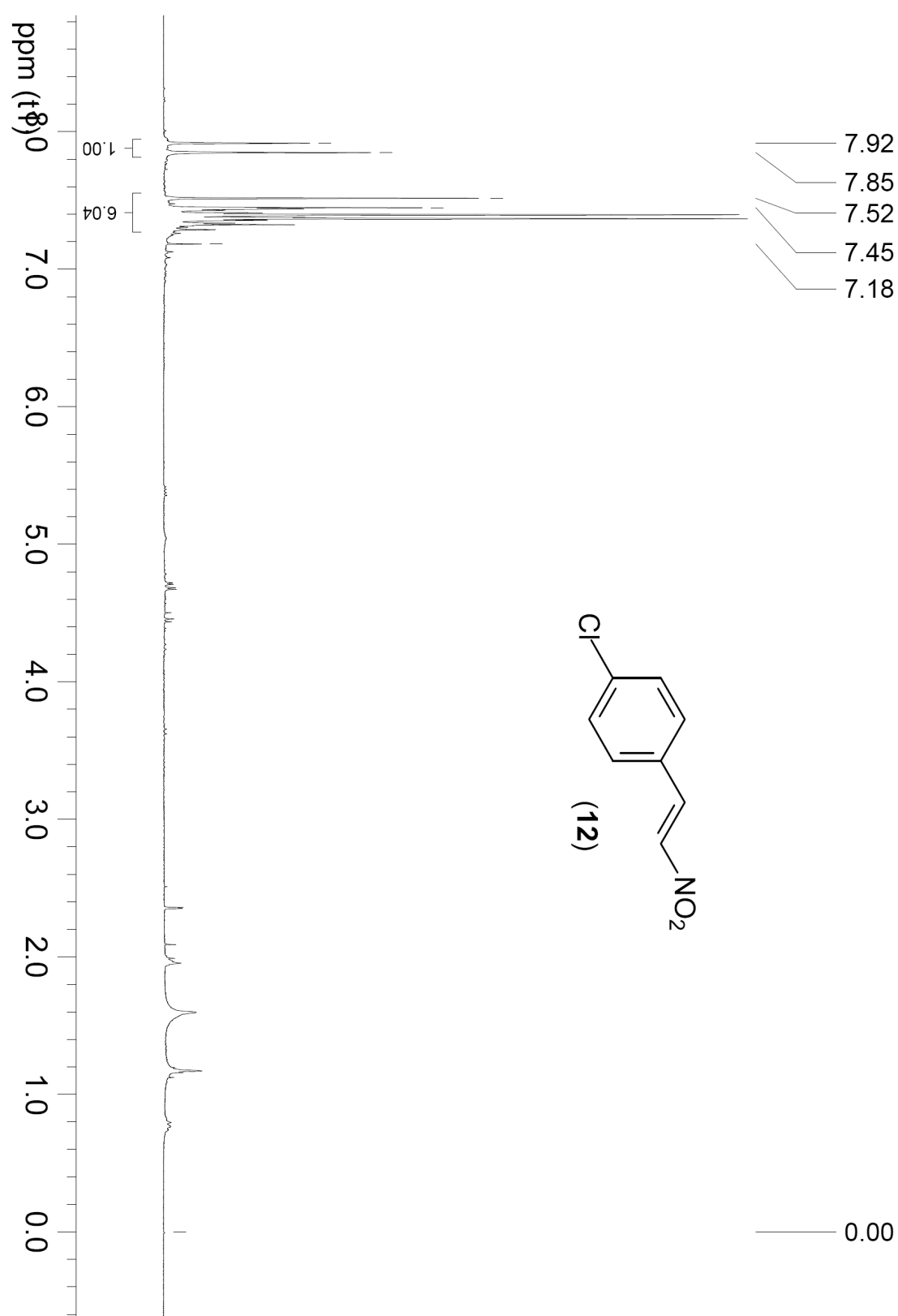
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**11**)



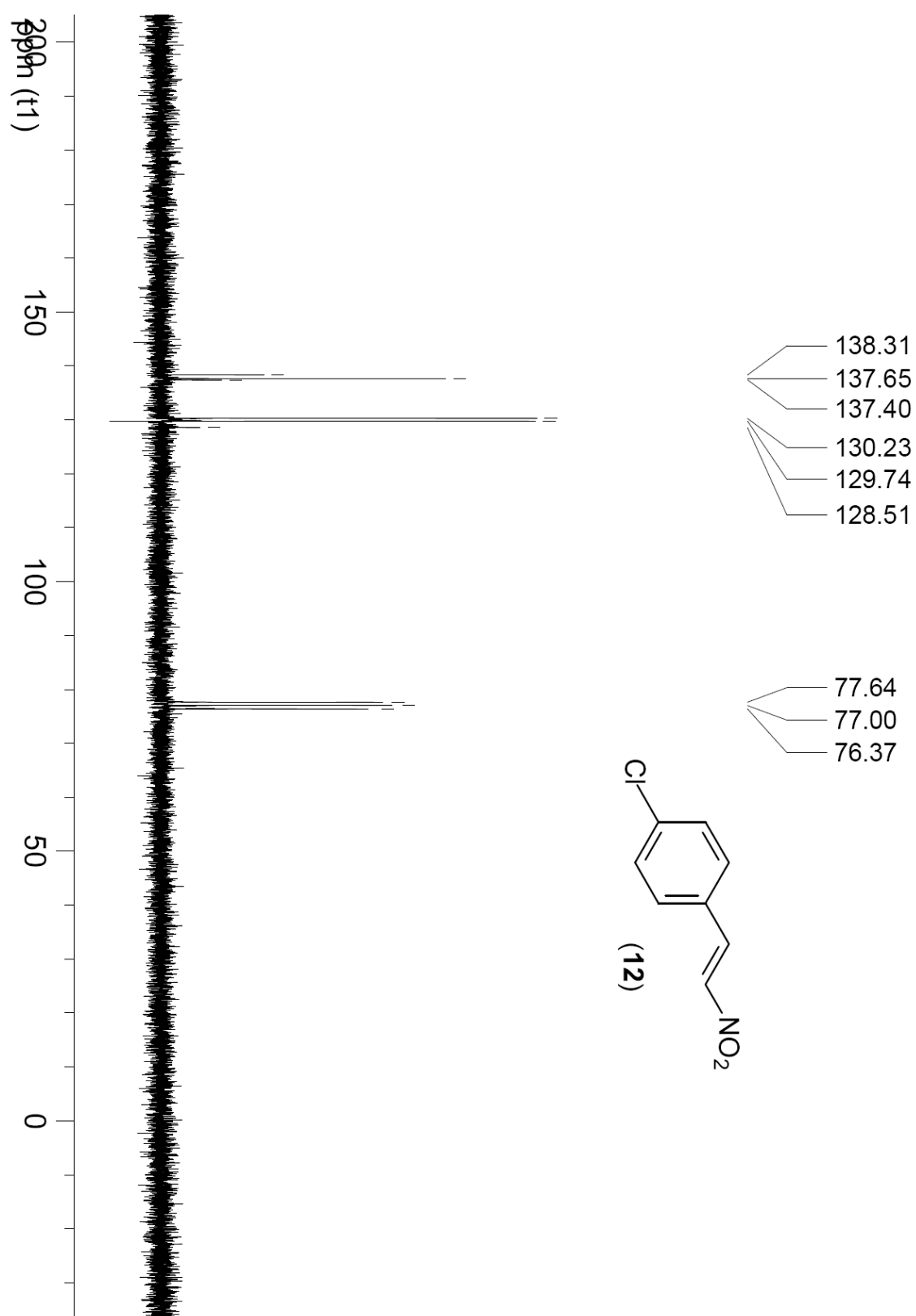
Espectro de infra vermelho da nitro-olefina (11)



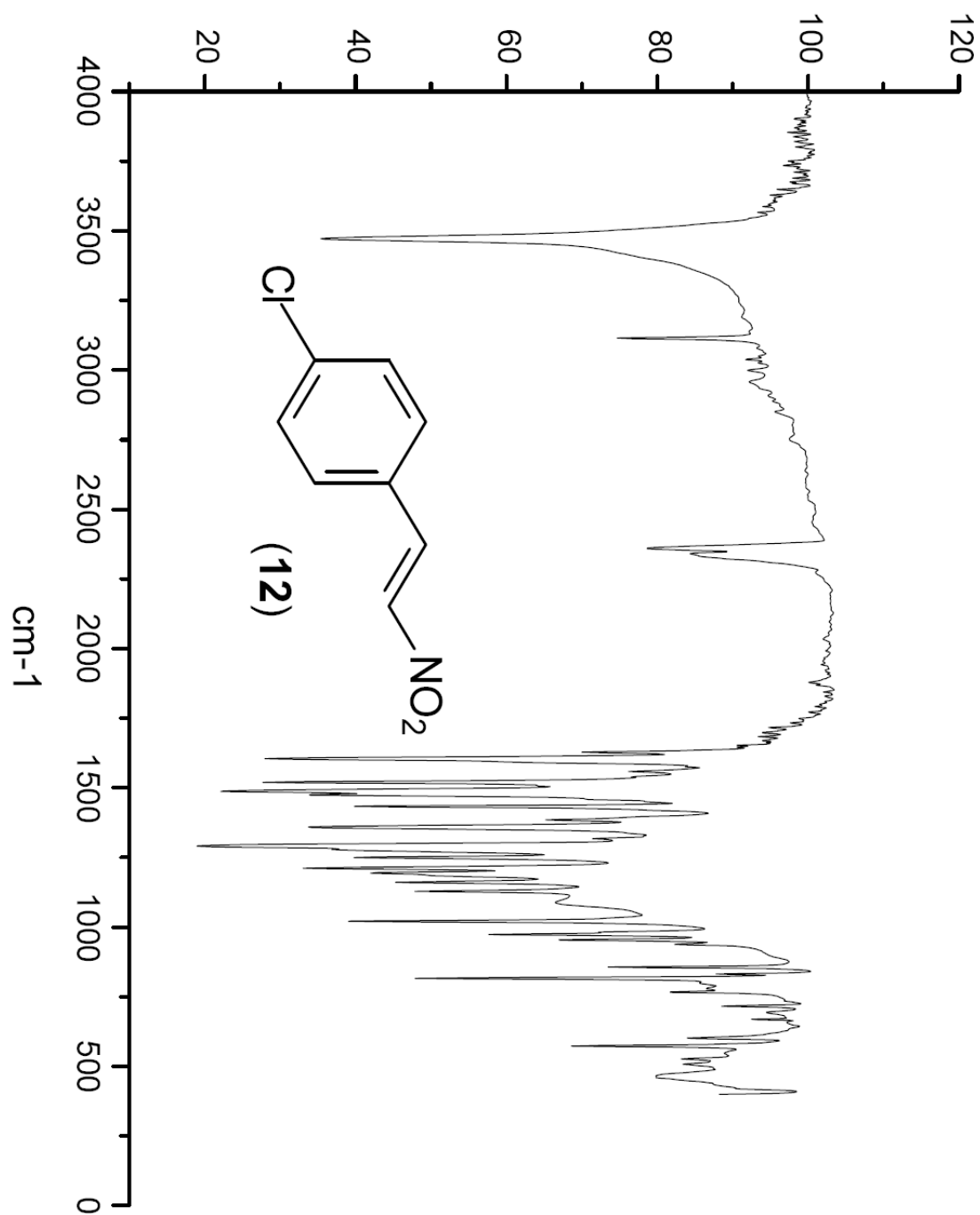
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**12**)



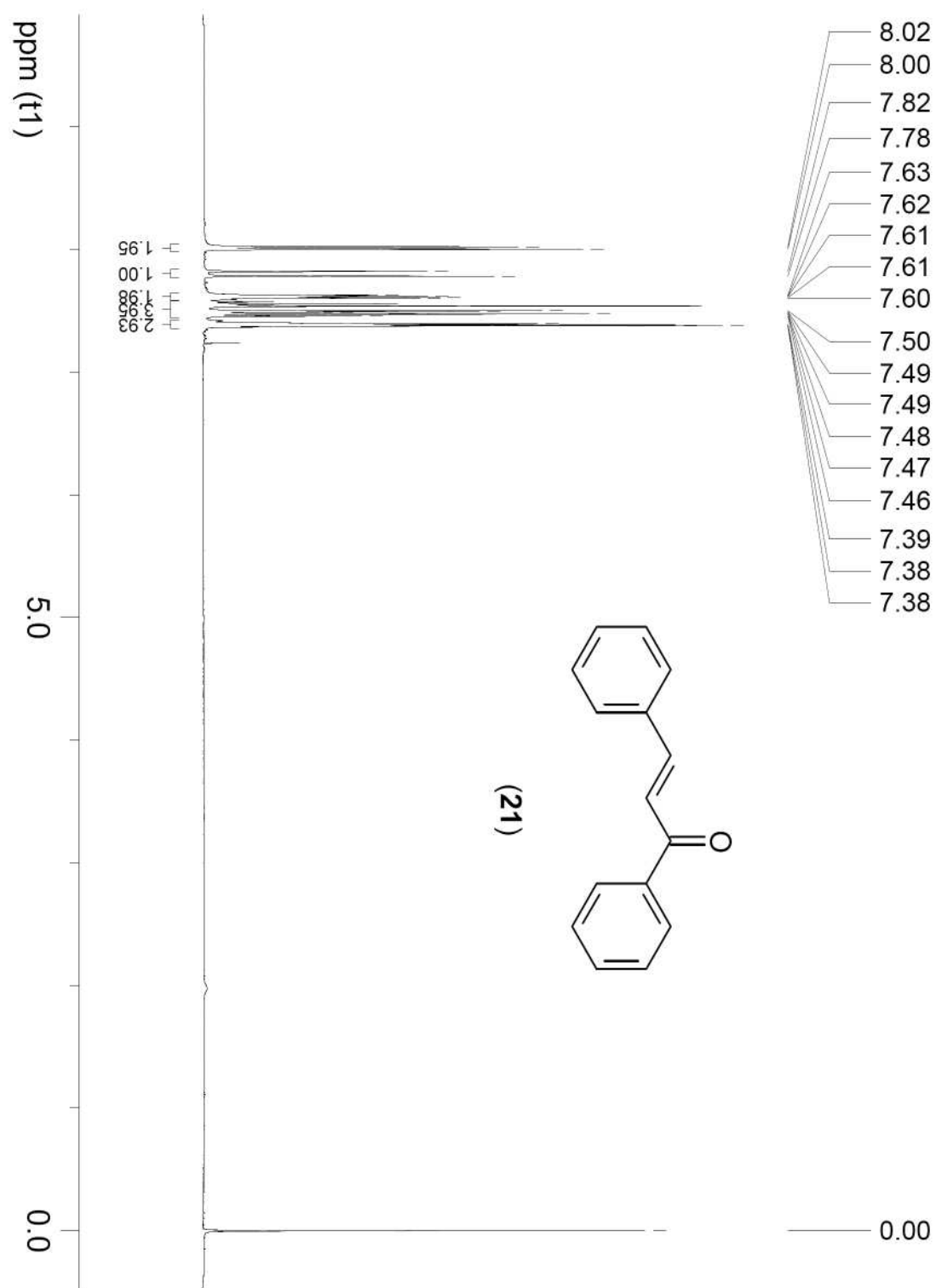
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**12**)



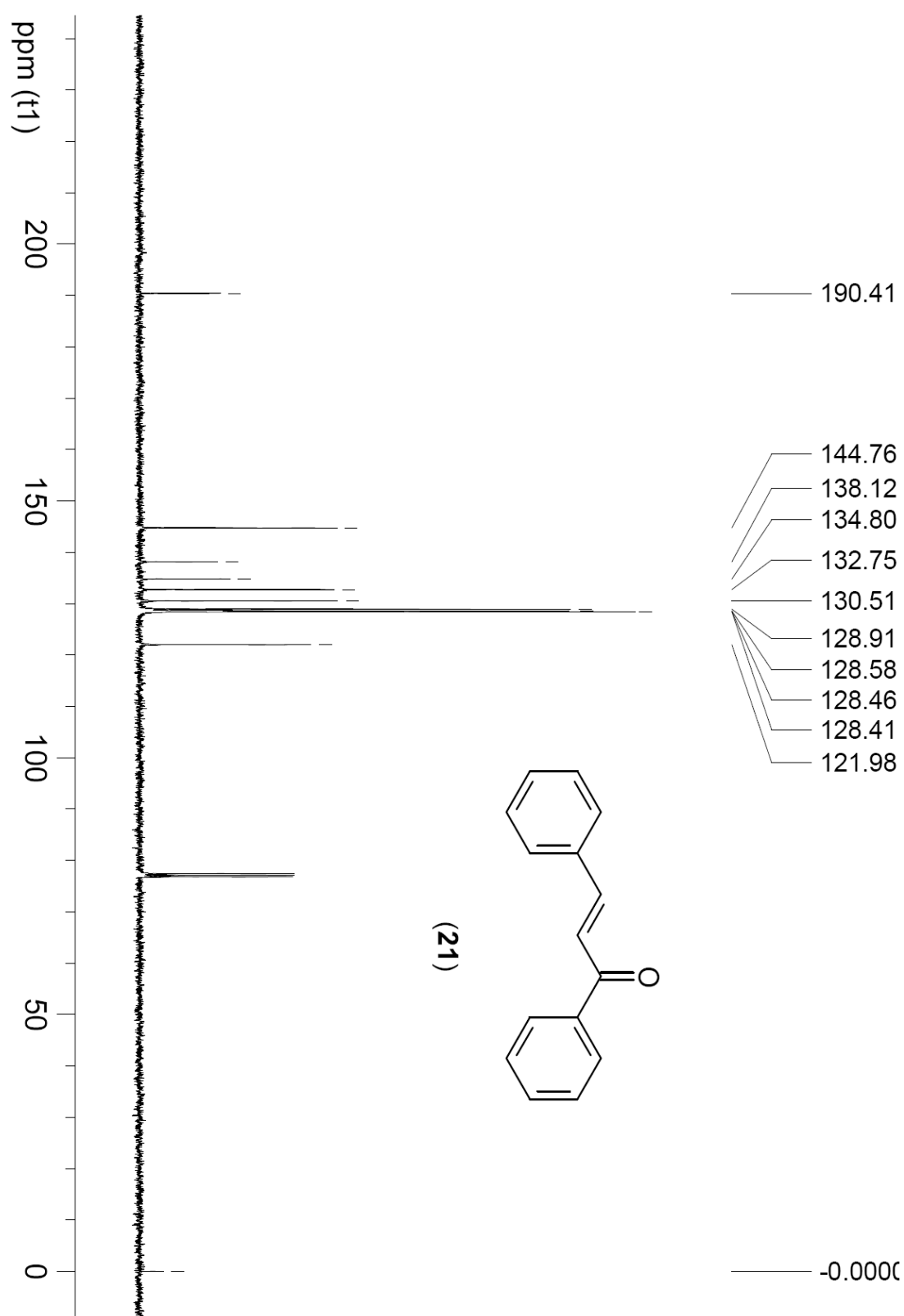
Espectro de infra vermelho da nitroestireno (12)



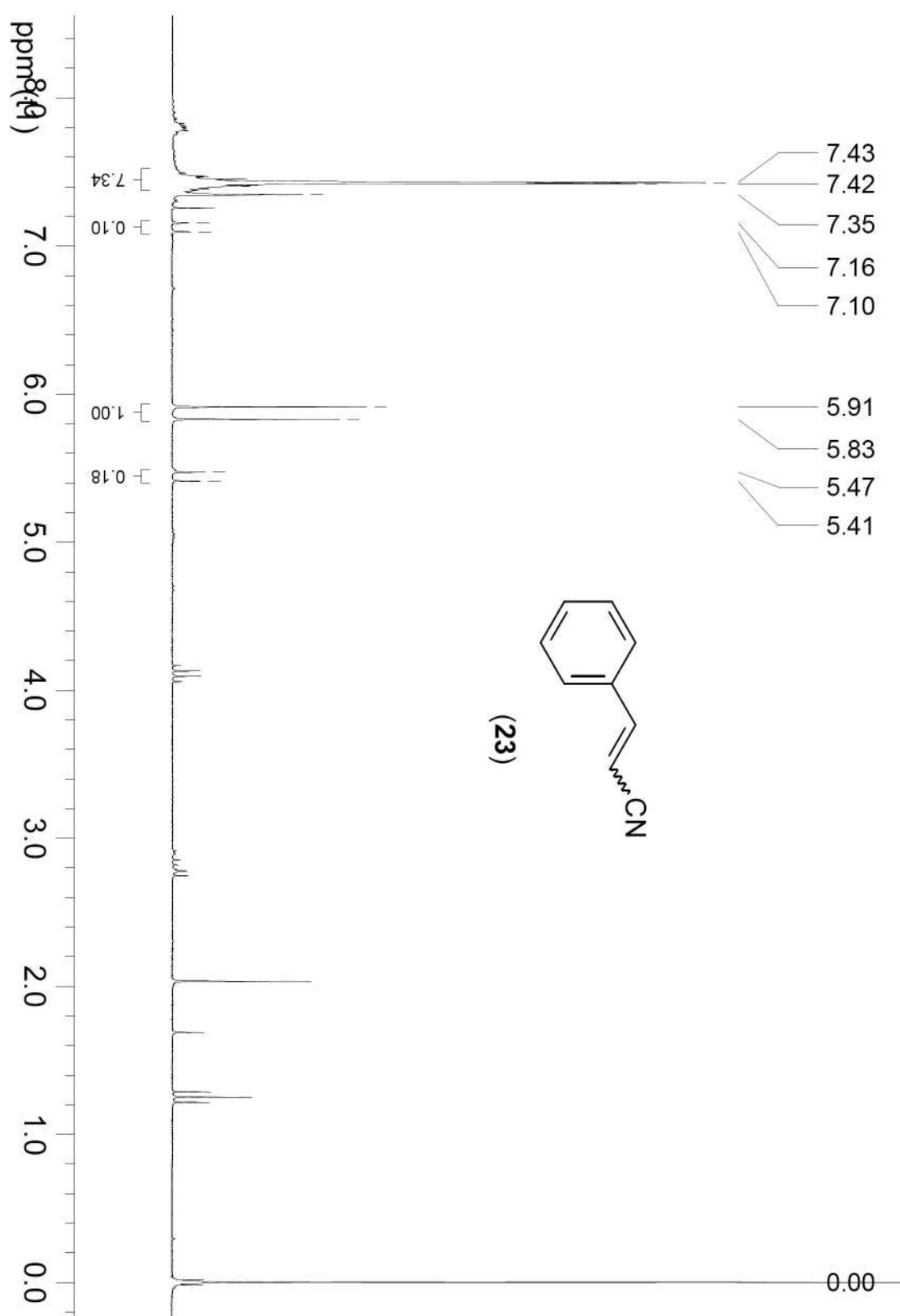
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da chalcona (**21**)



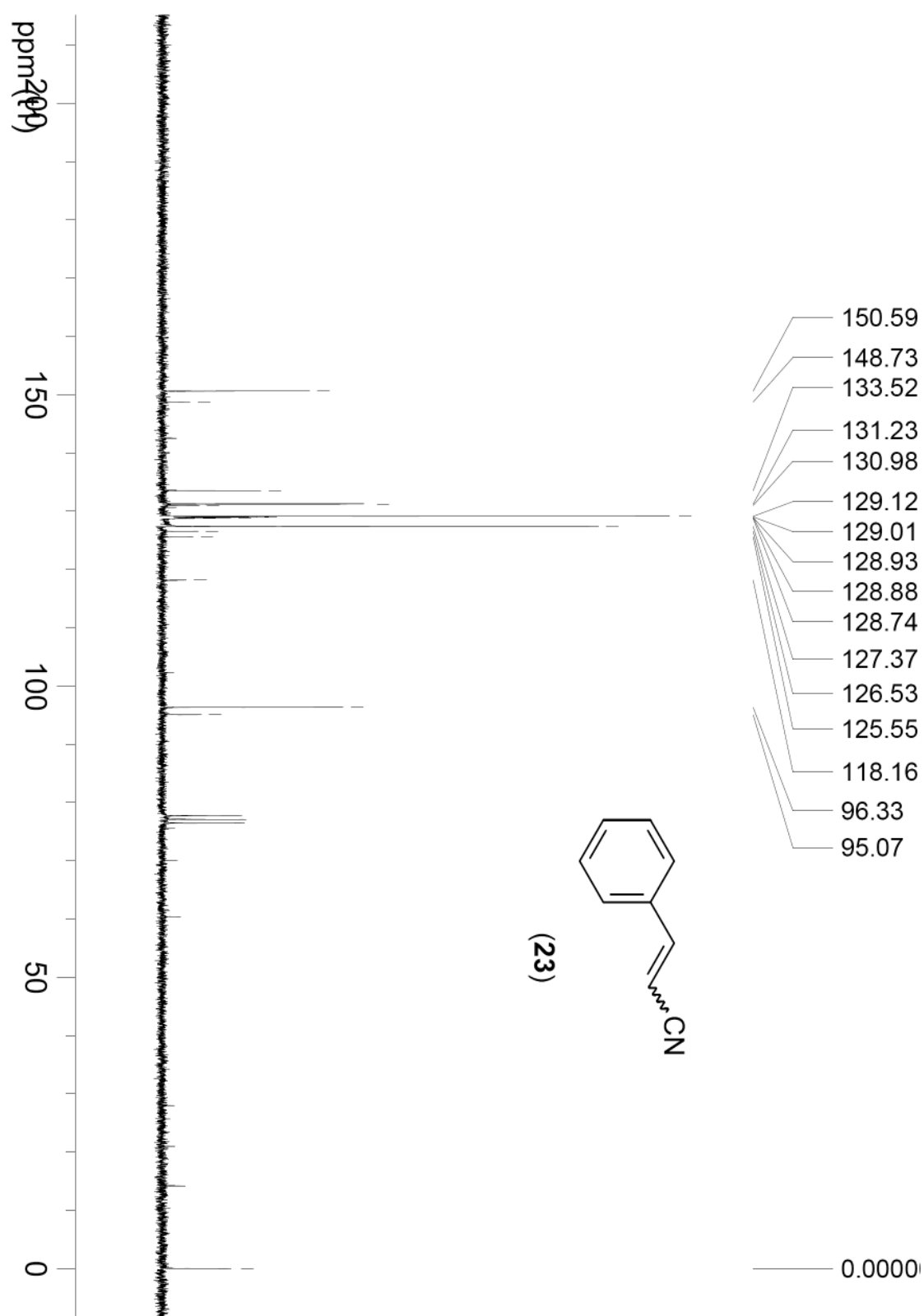
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da chalcona (**21**)



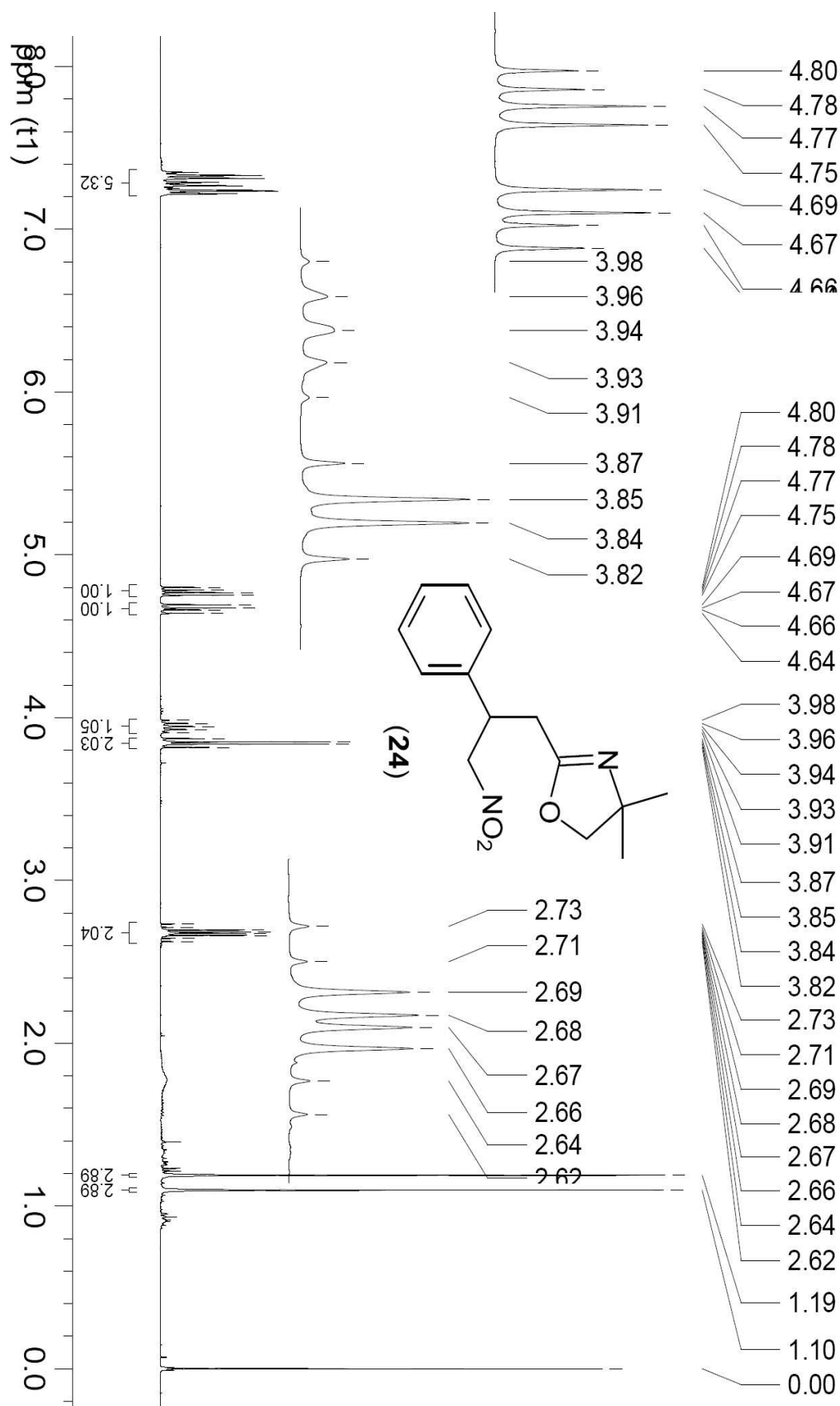
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da ciano-olefina (**23**)



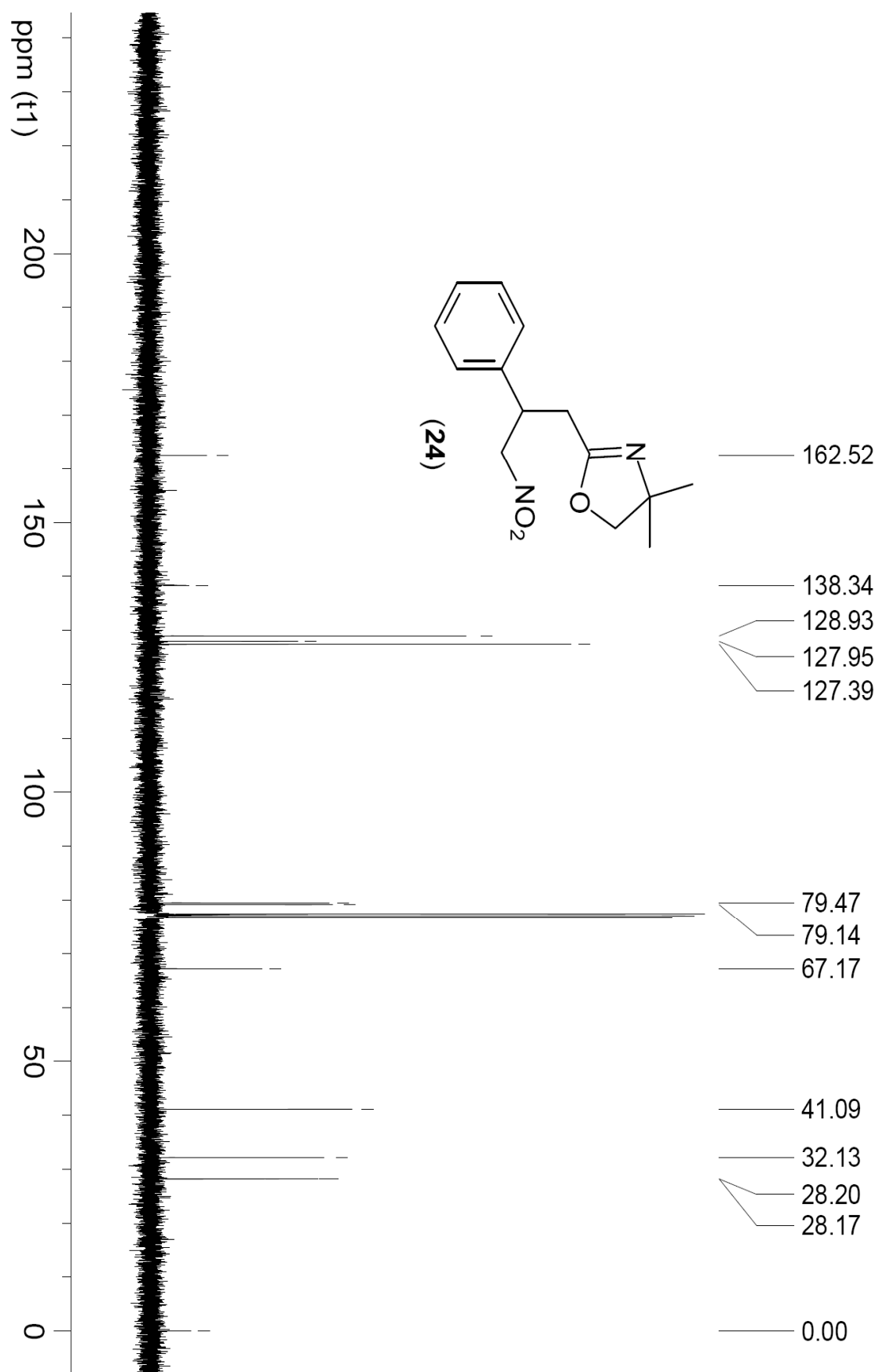
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da ciano-olefina (**23**)

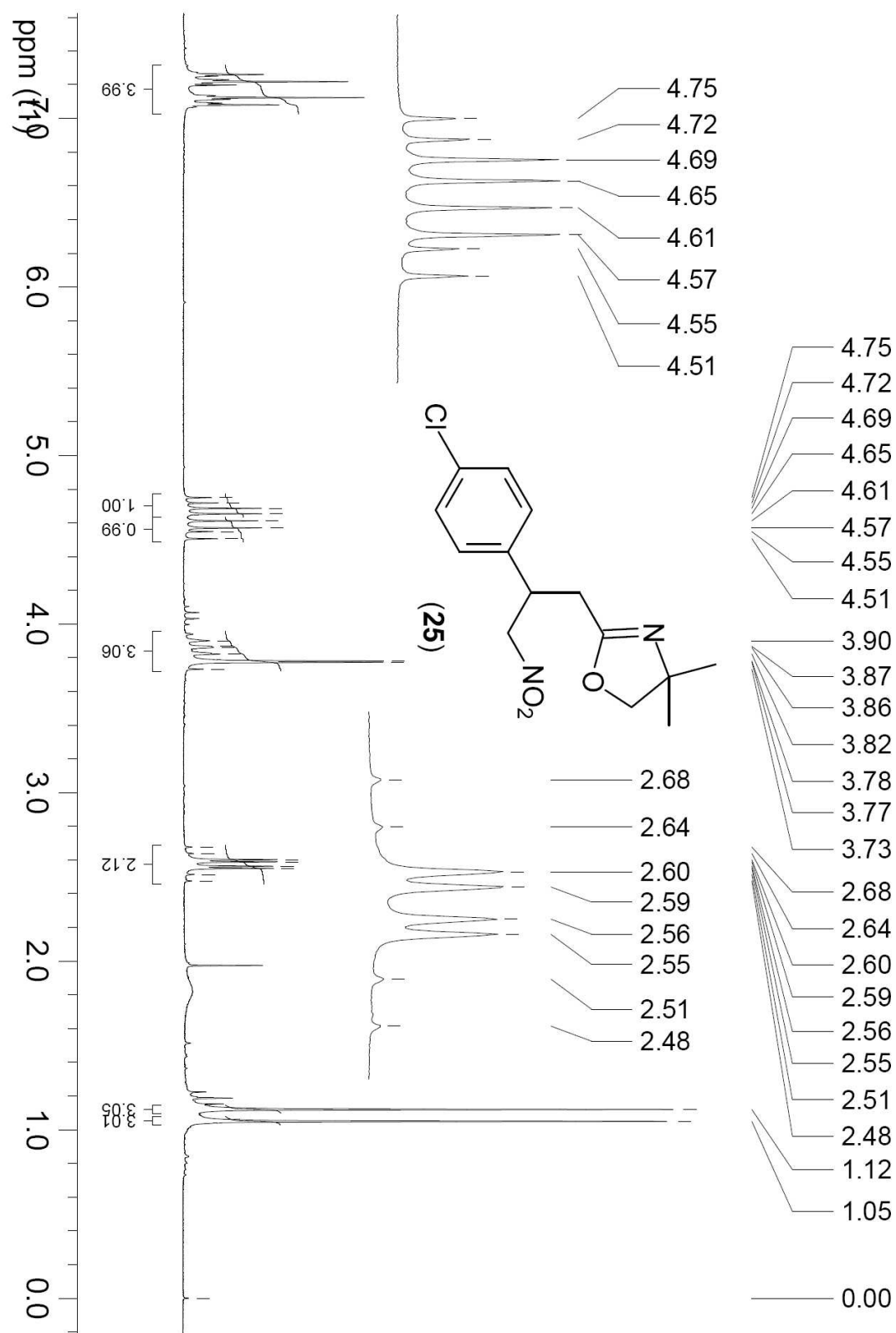


Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**24**)

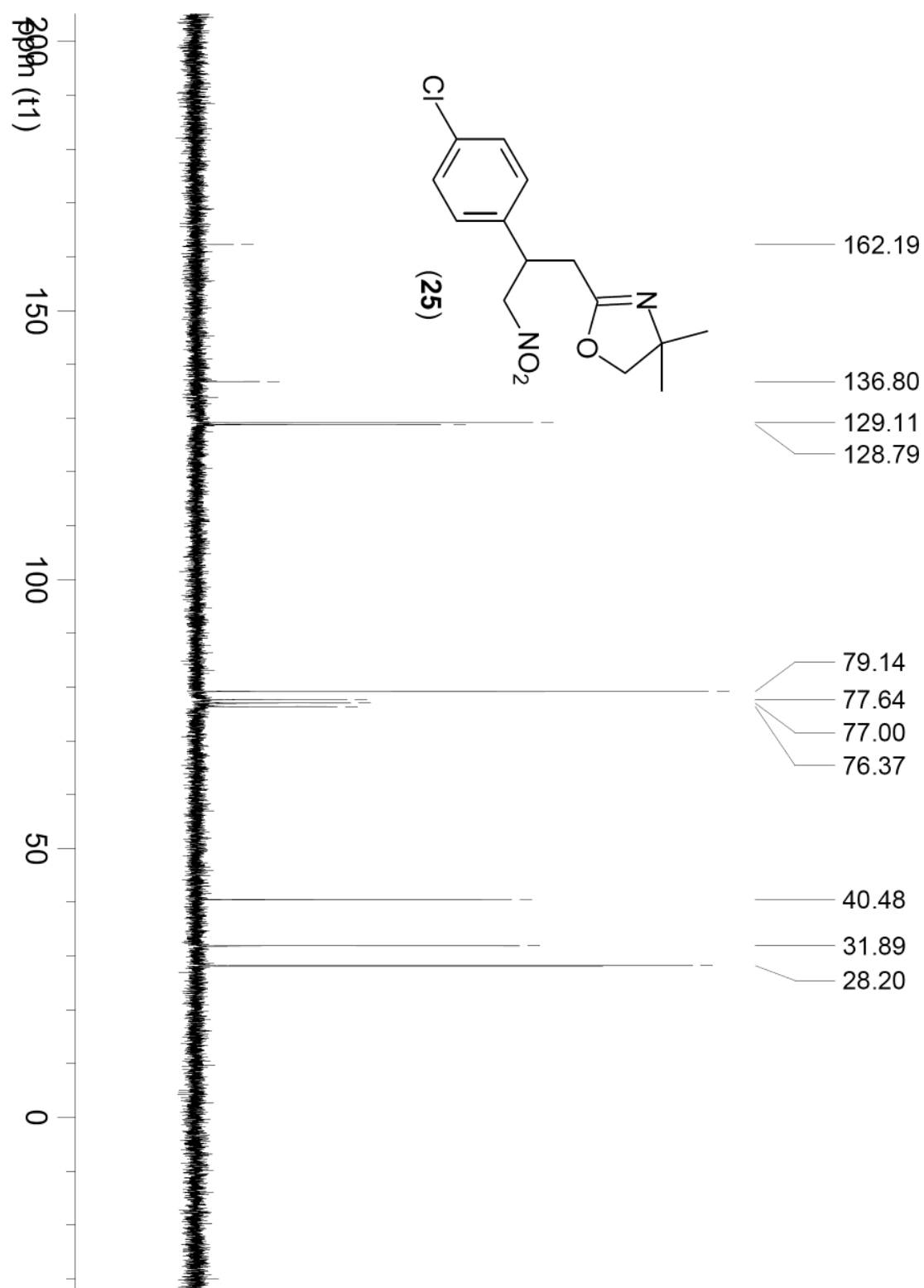


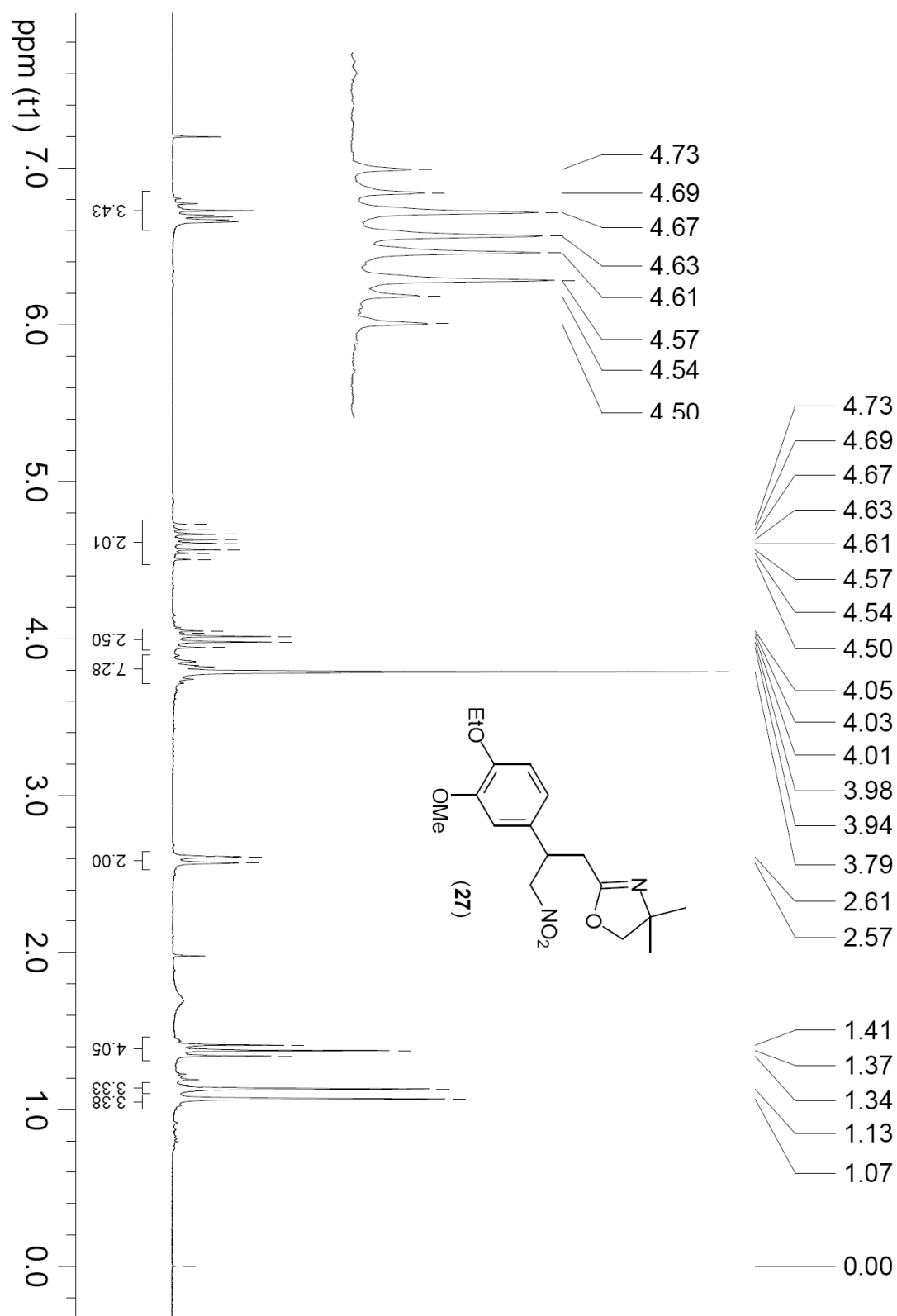
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**24**)



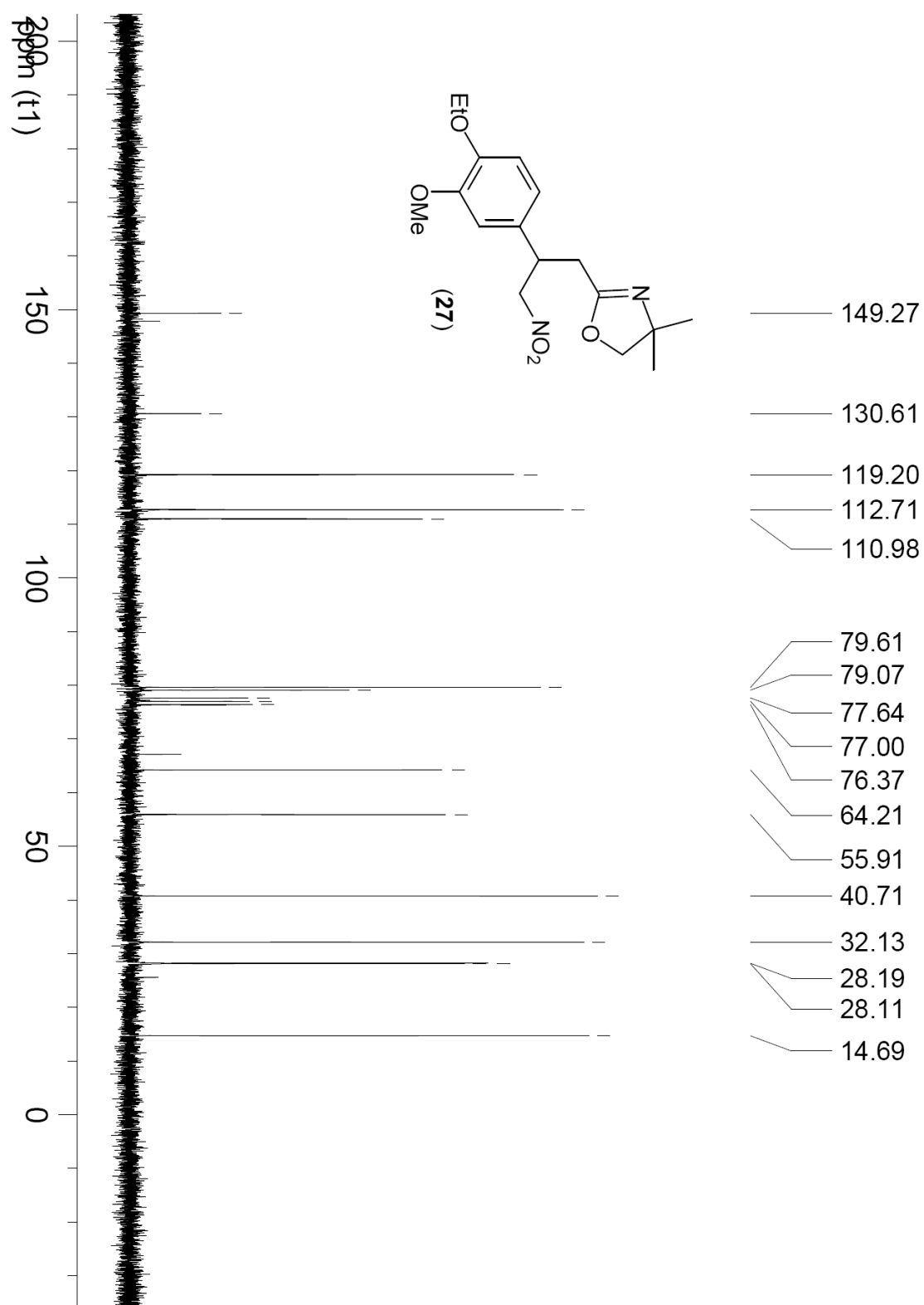
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (25)

Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (25)

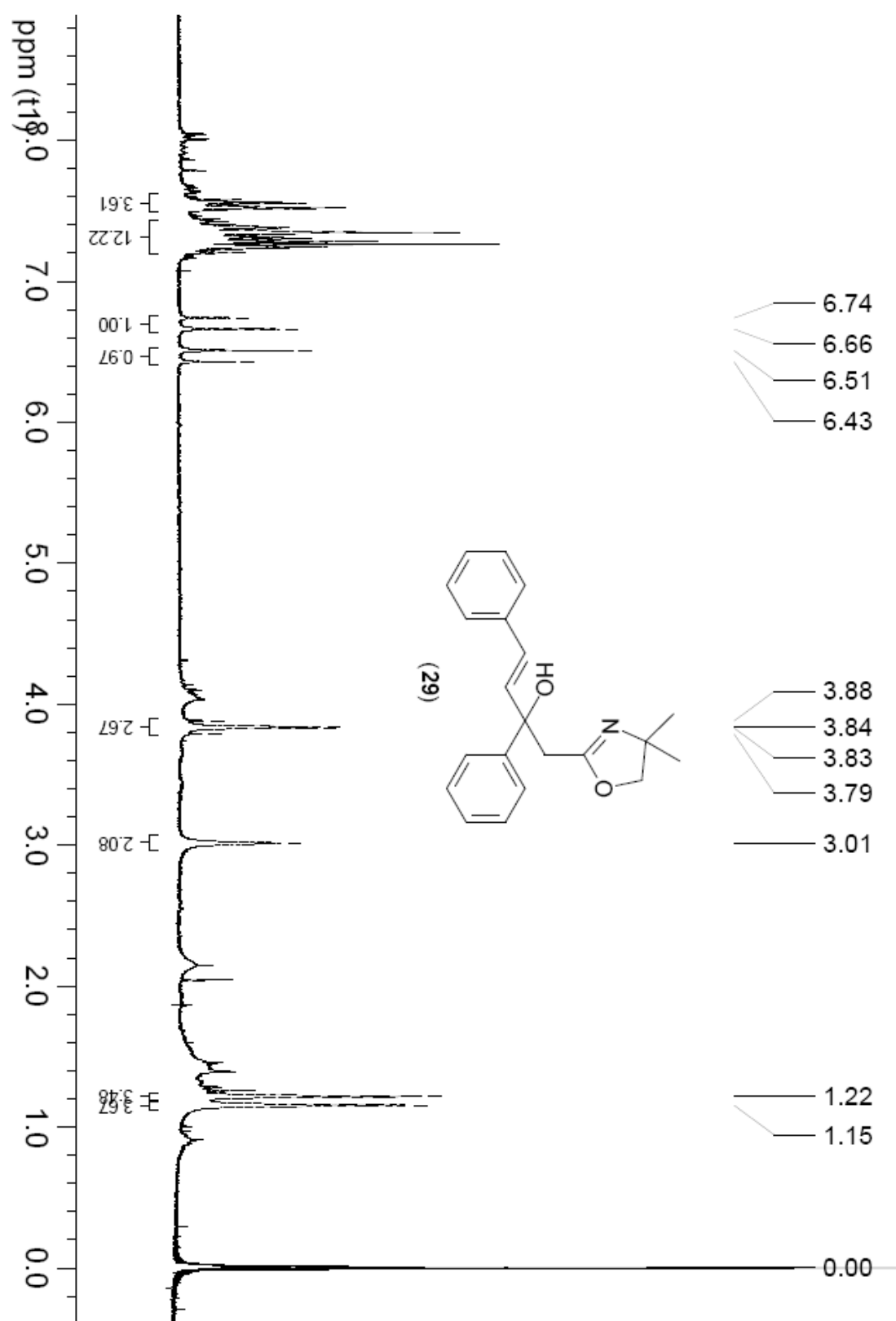


Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (27)

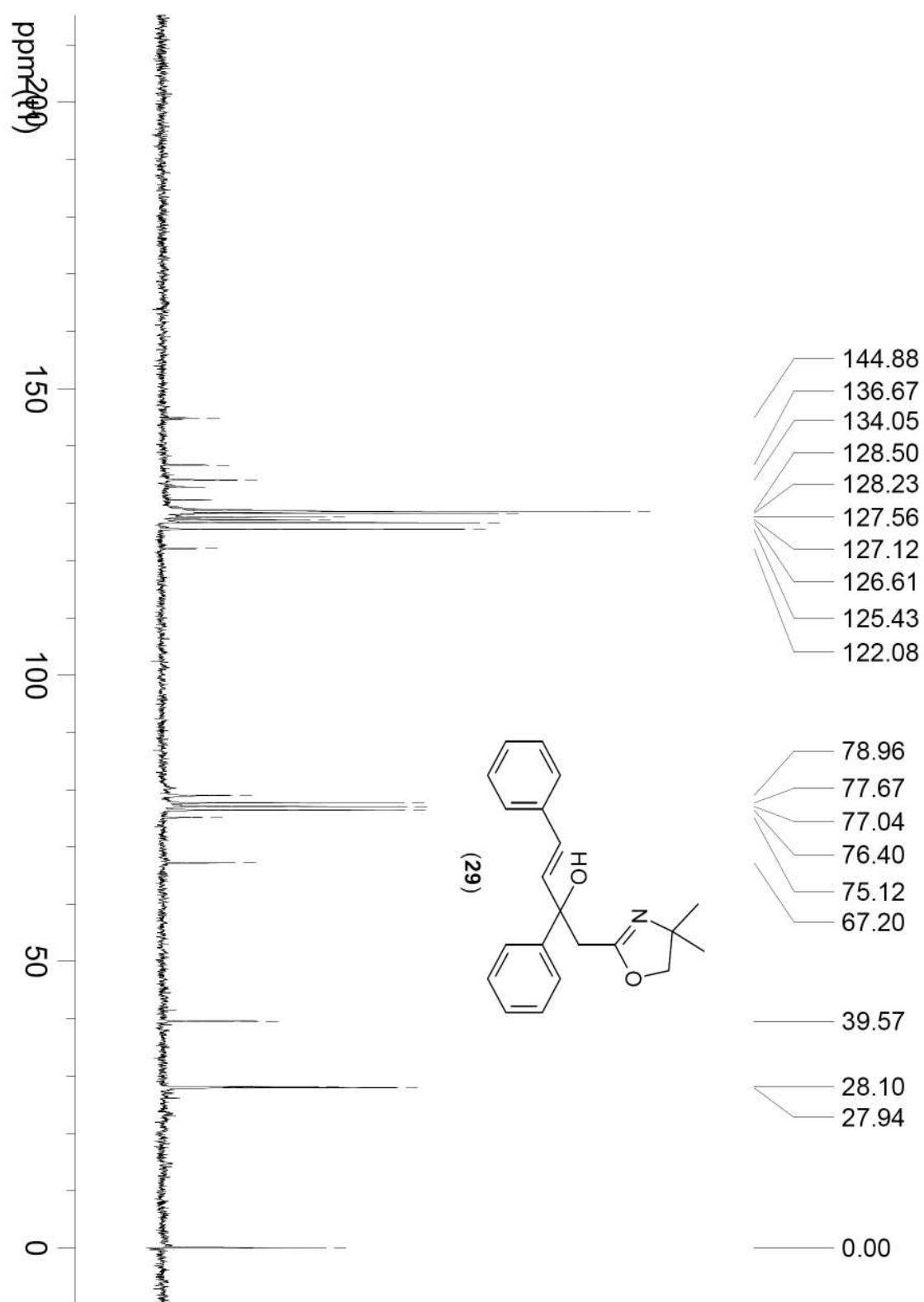
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**27**)



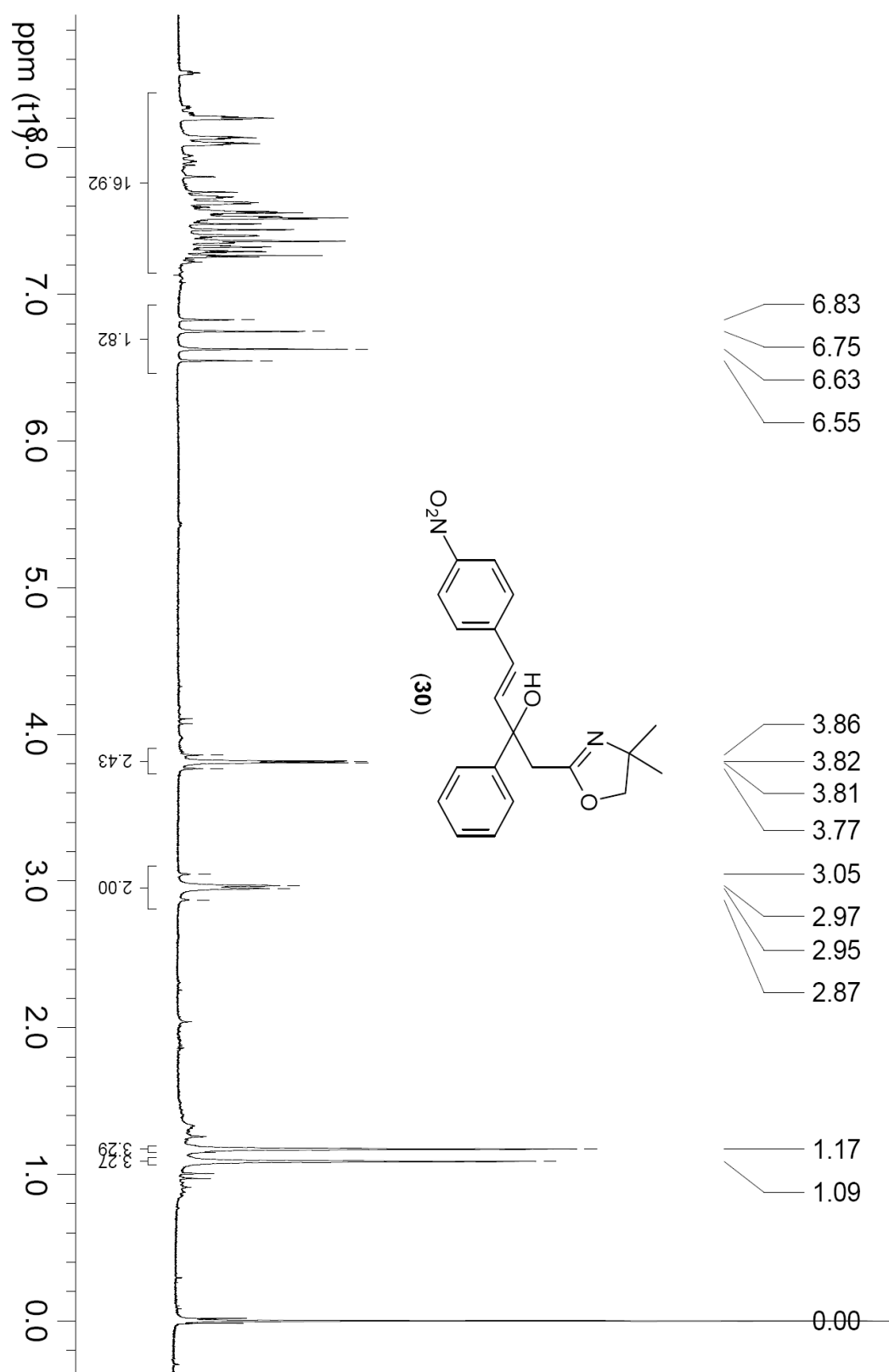
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do composto **(29)**



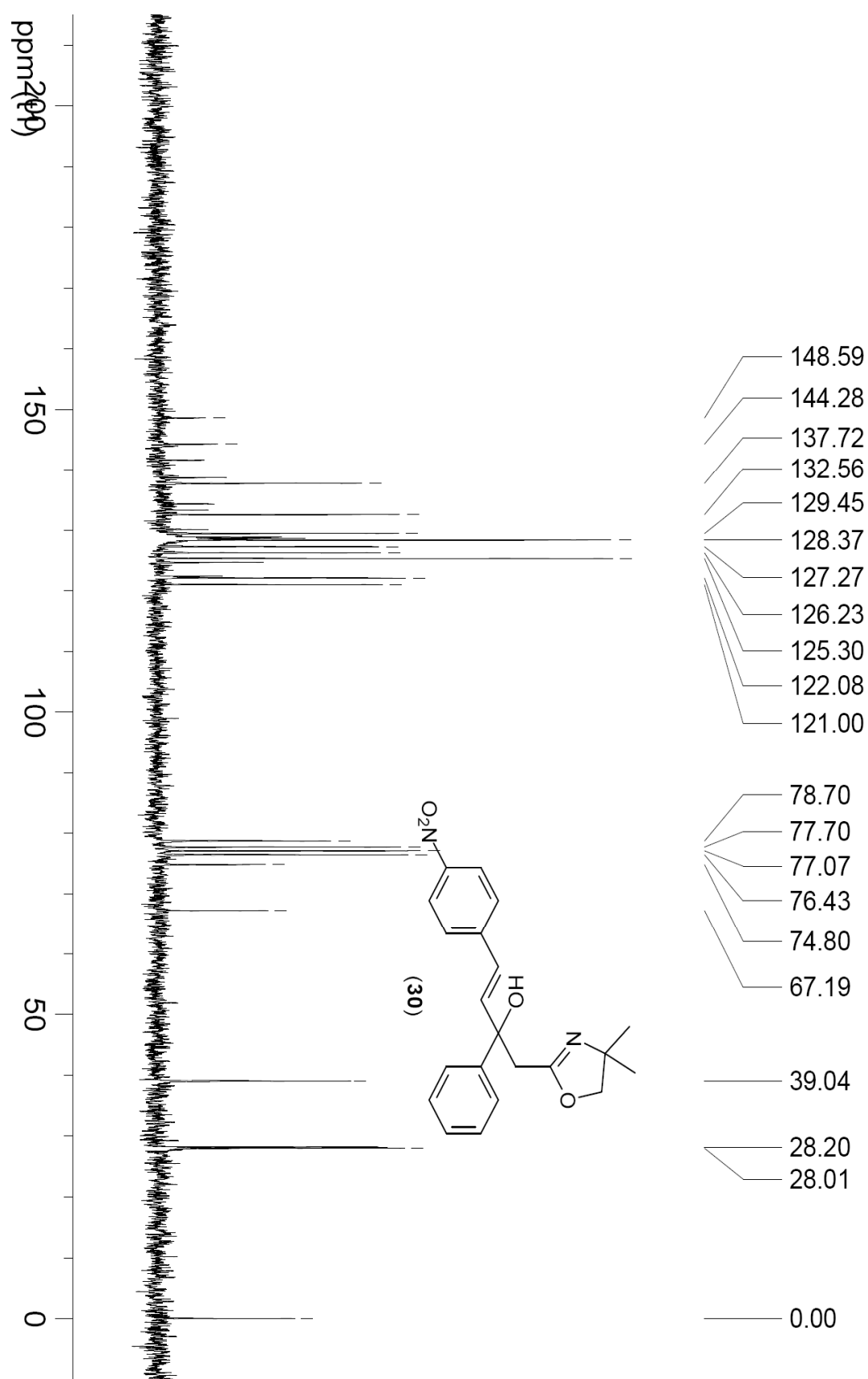
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do composto (29)



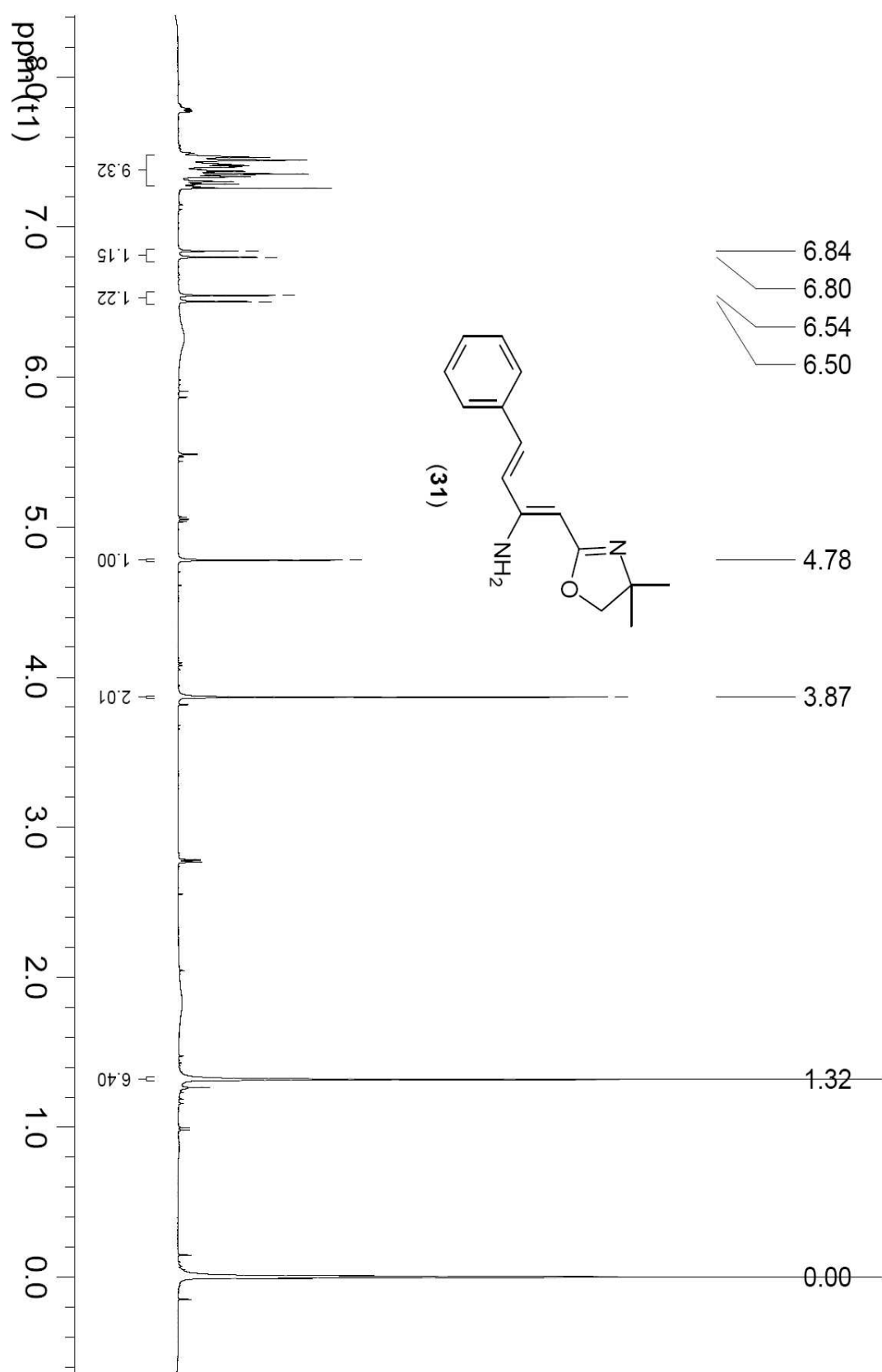
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do composto **(30)**



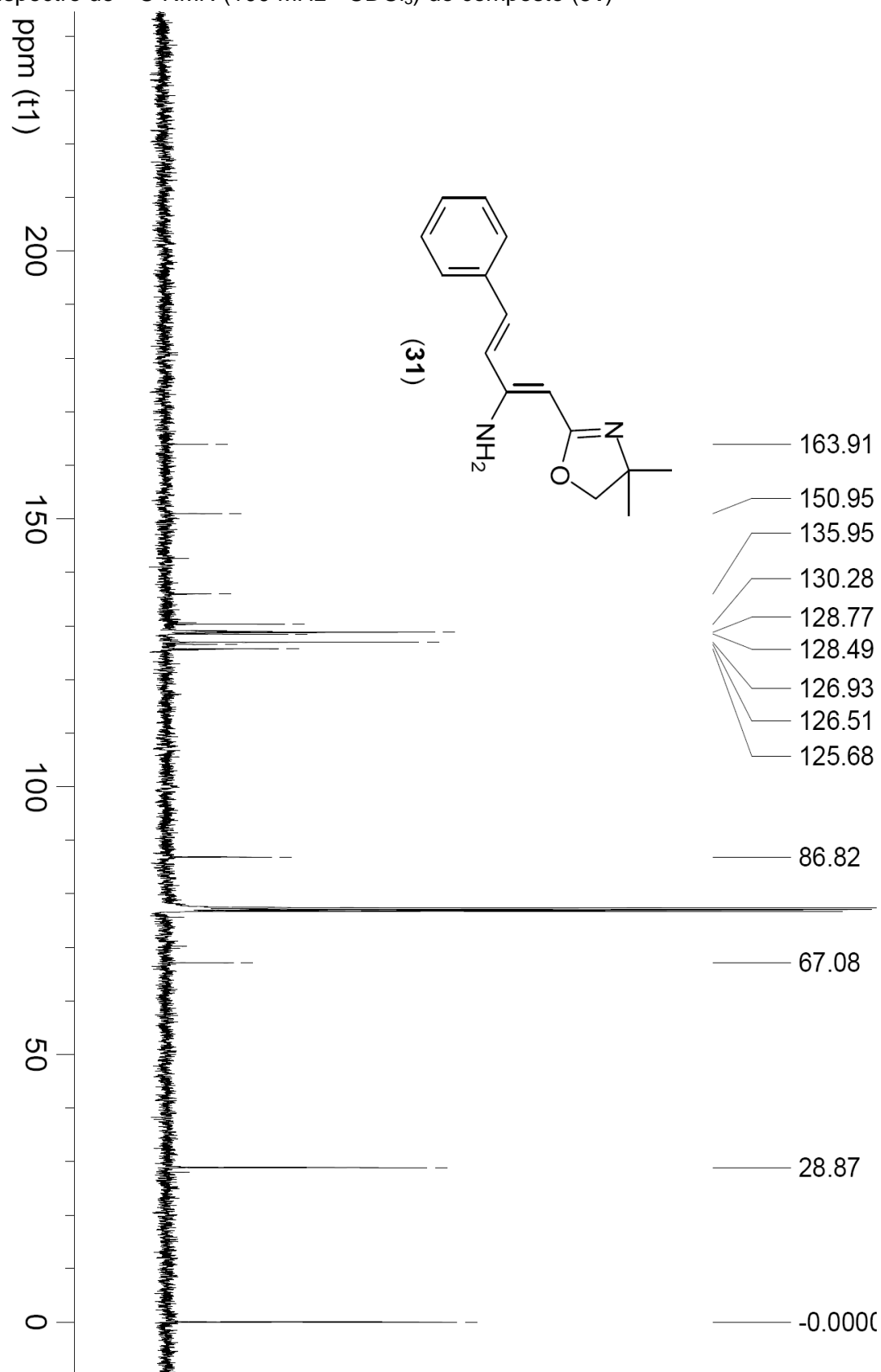
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do composto **(30)**

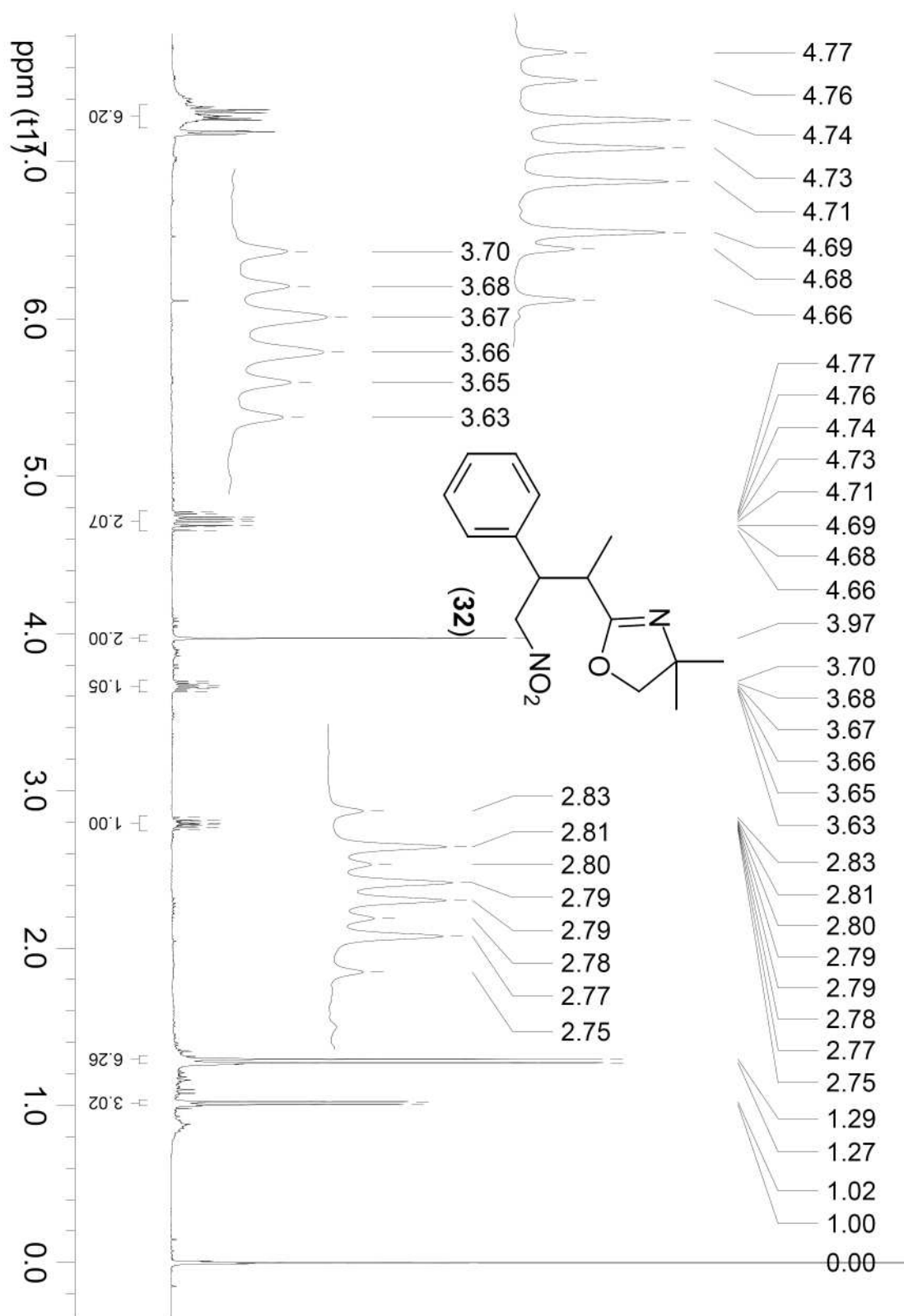


Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) do composto **(31)**

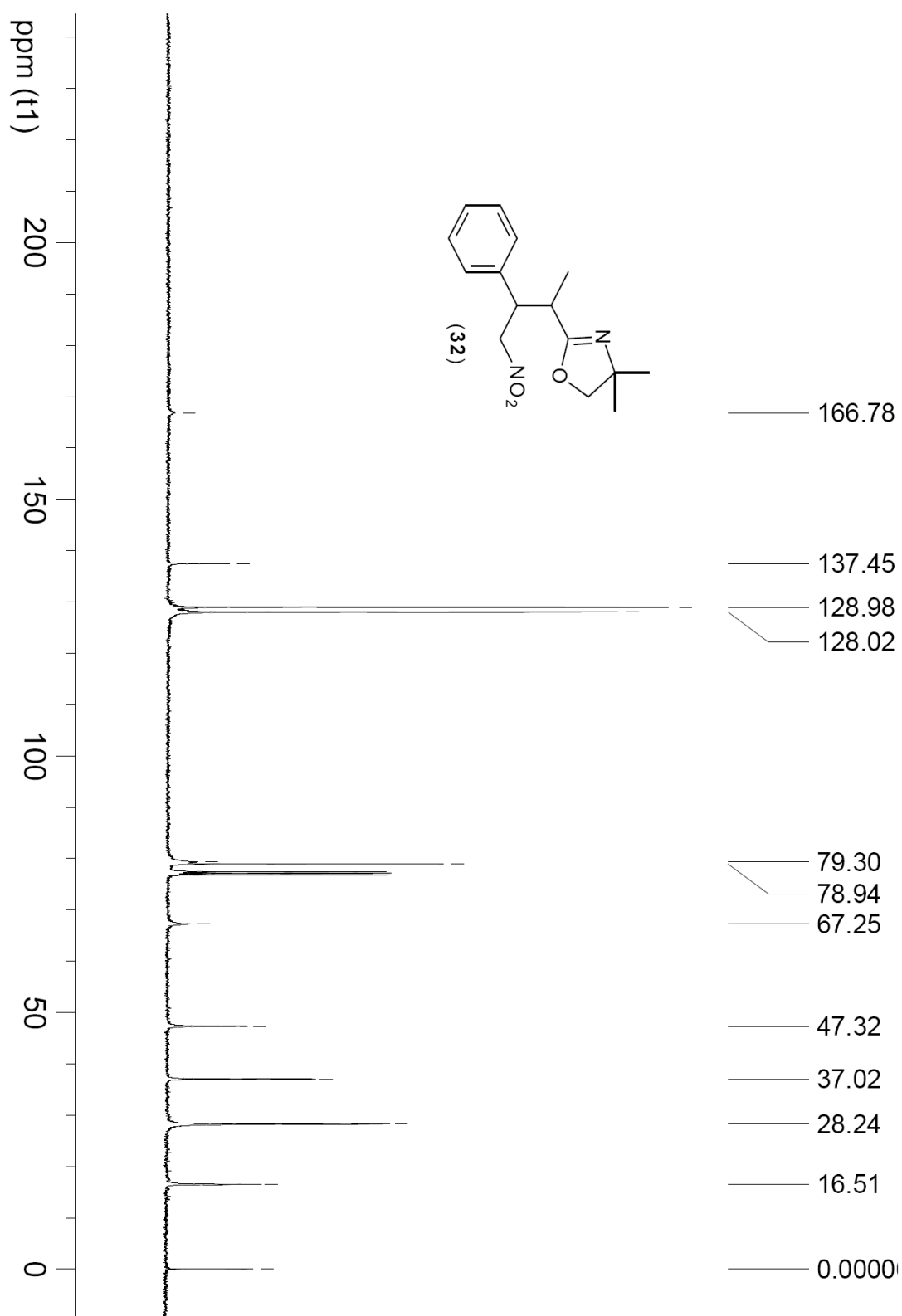


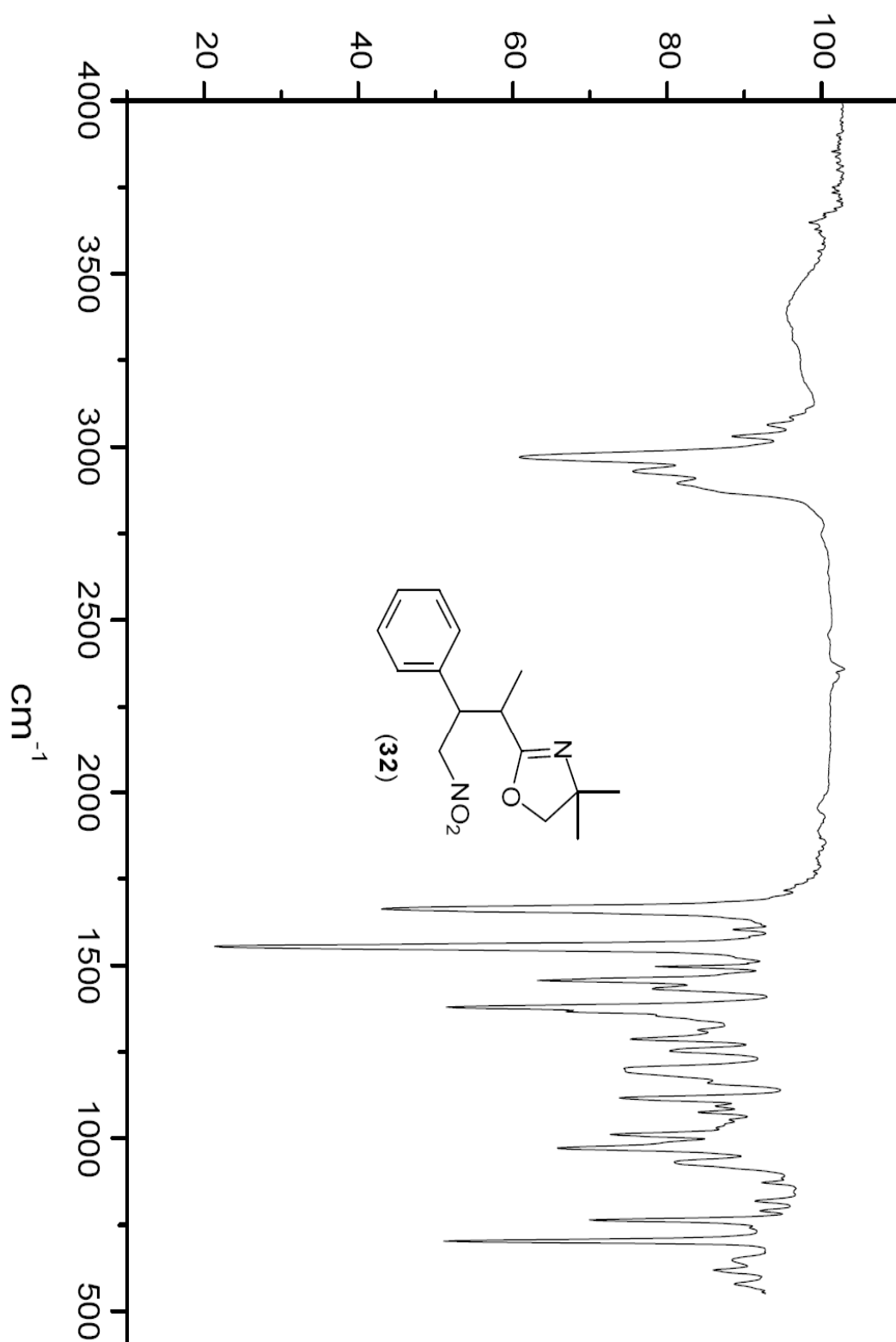
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) do composto (31)

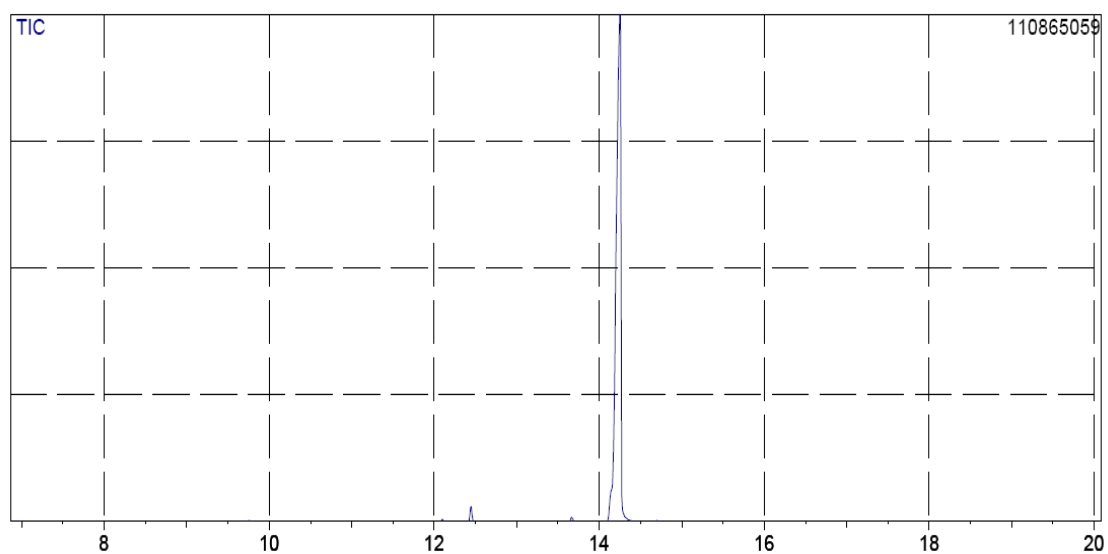


Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**32**)

Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**32**)



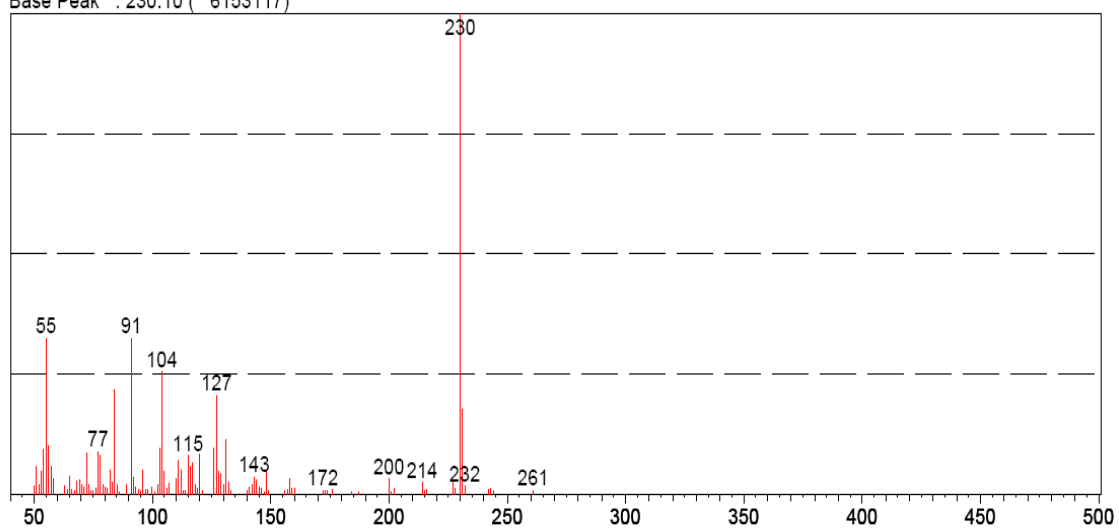
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**32**)

Espectro de massas da nitro-oxazolina (**32**)

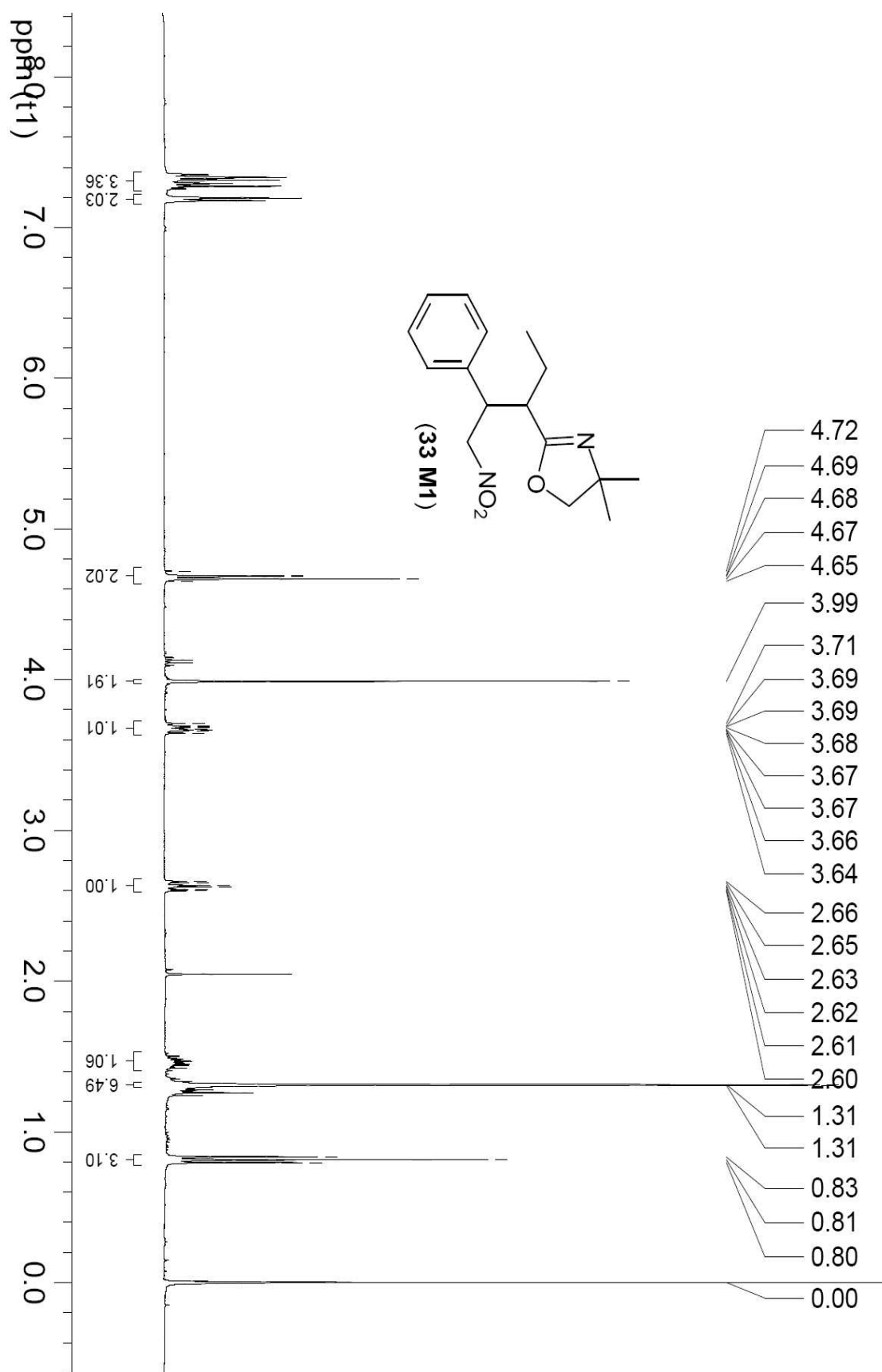
Scan # : (1282 - 1285)

Mass Peak # : 106 Ret. Time : (14.172 - 14.198)

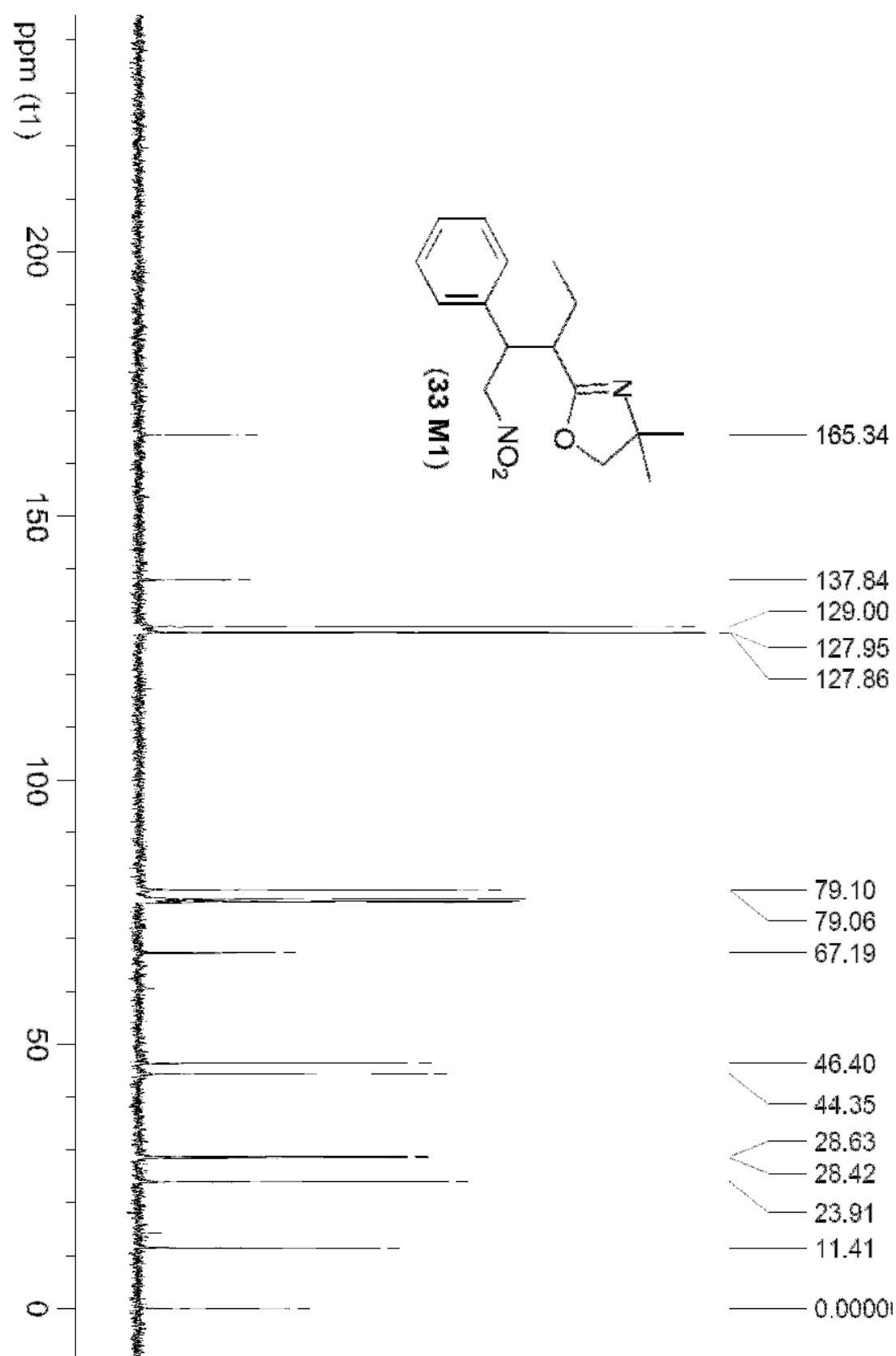
Base Peak : 230.10 (6153117)



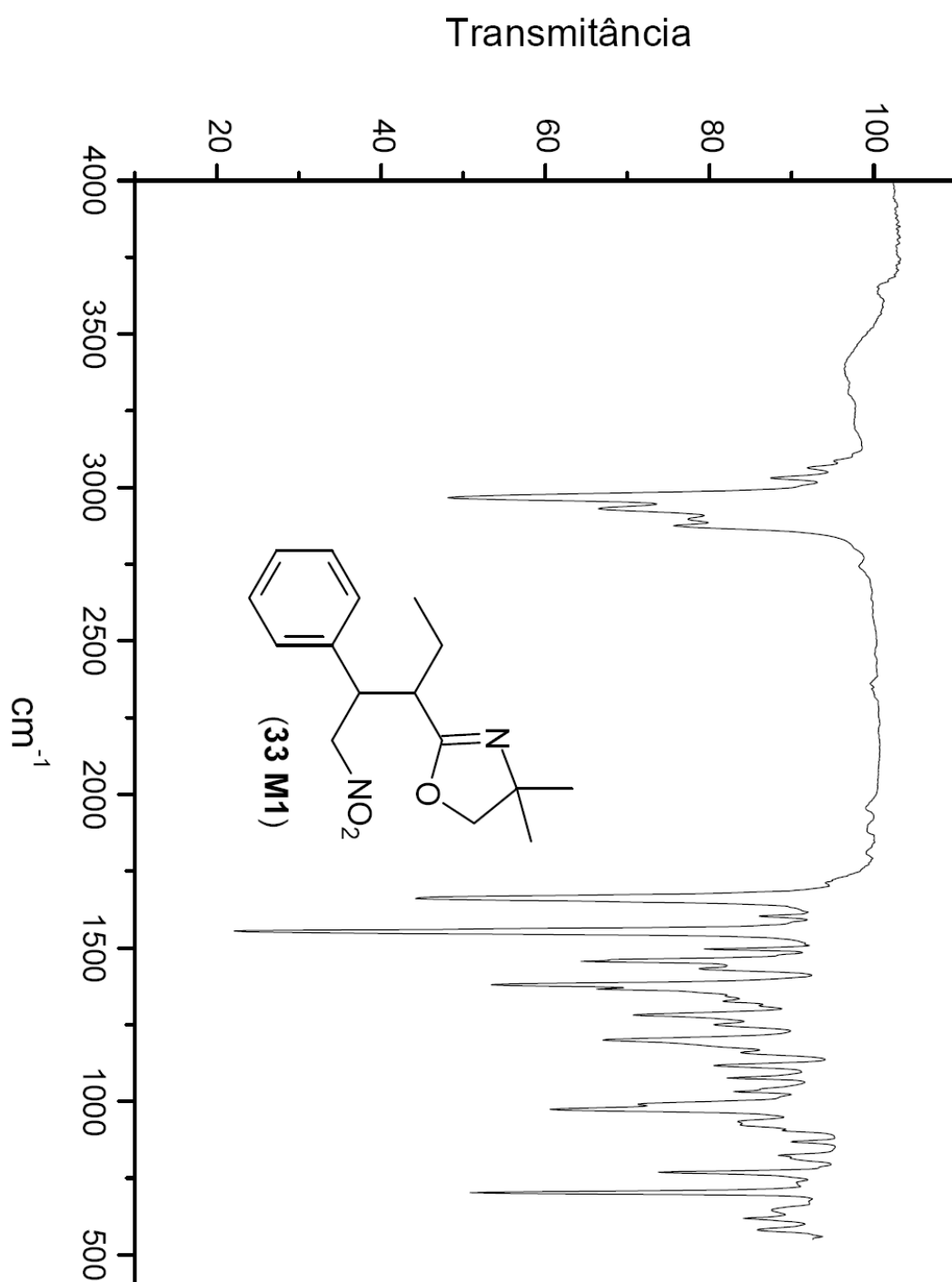
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**33 M1**)

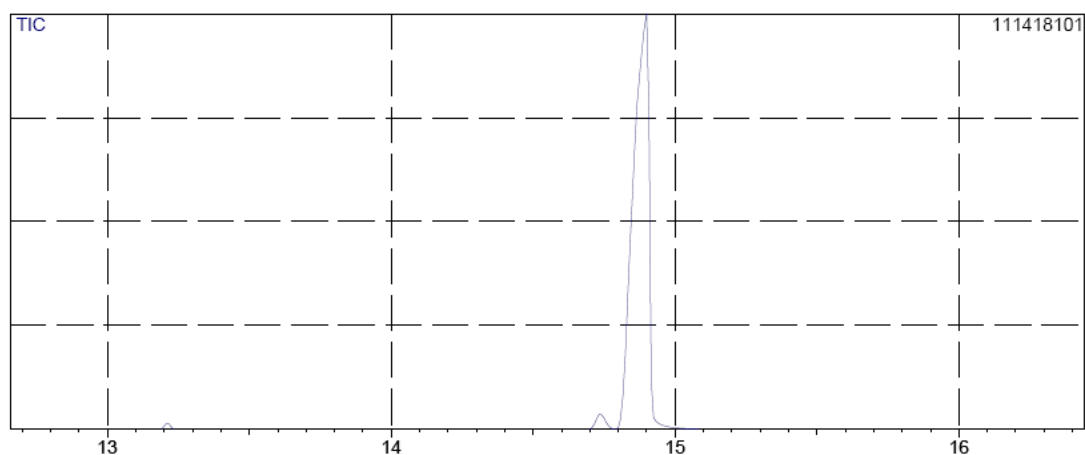


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**33 M1**)

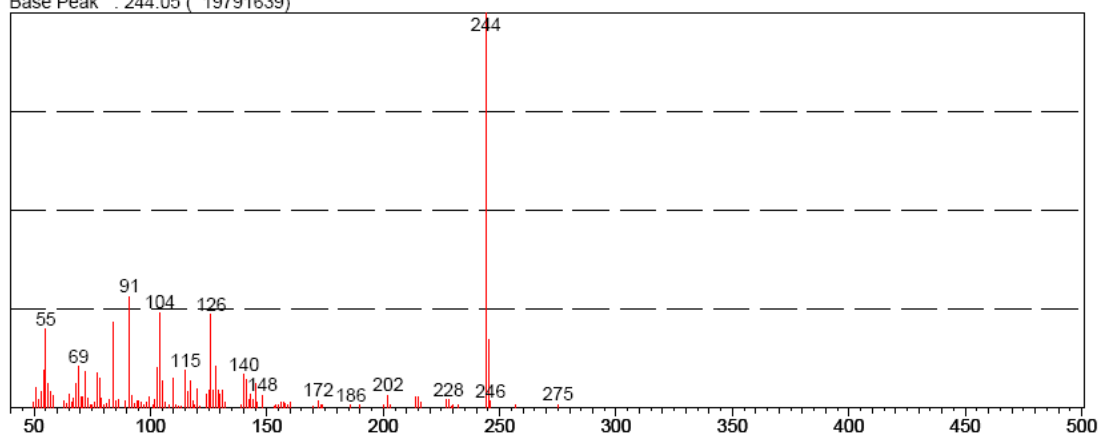


Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**33 M1**)

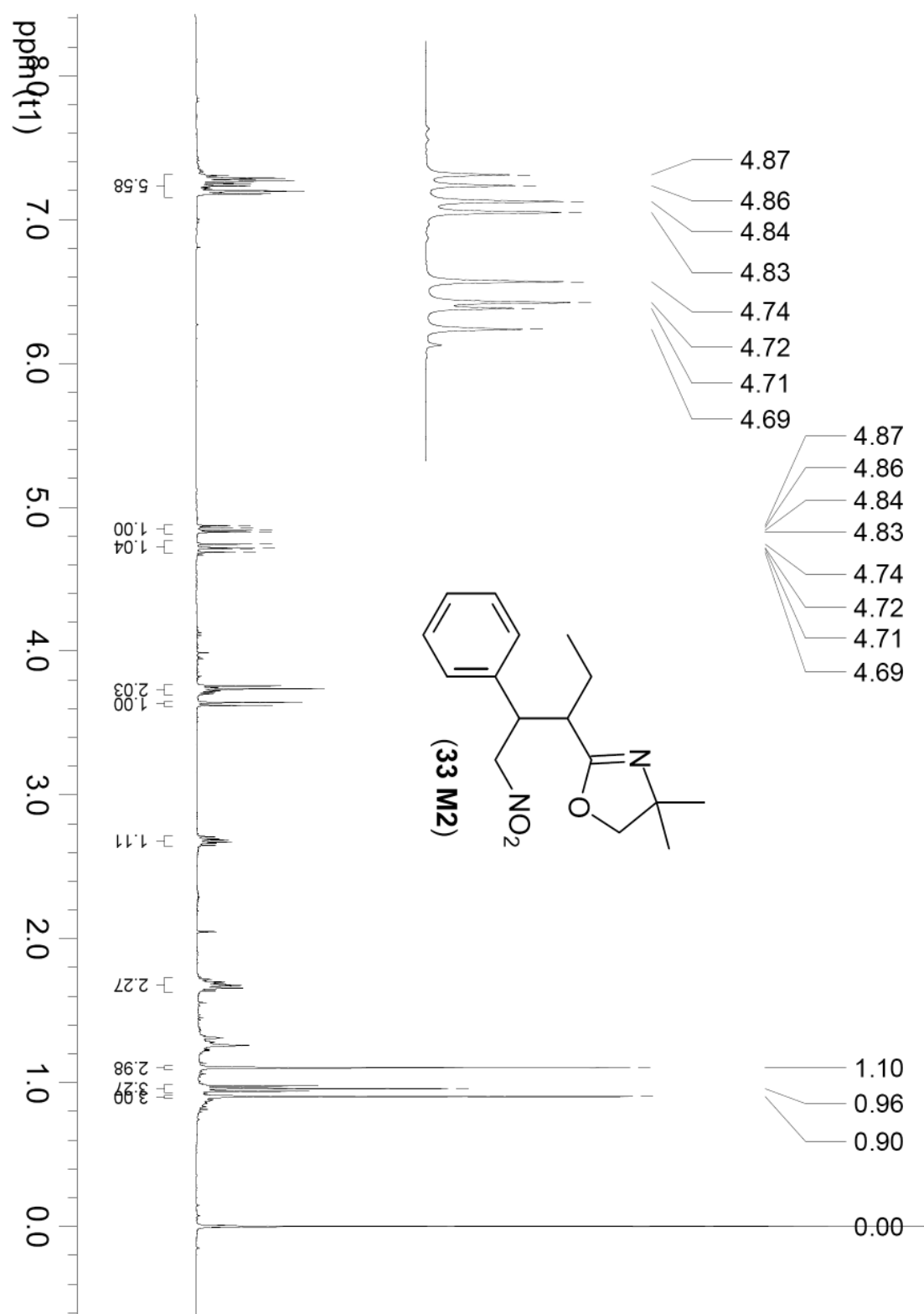


Espectro de massas da nitro-oxazolina (**33 M1**)

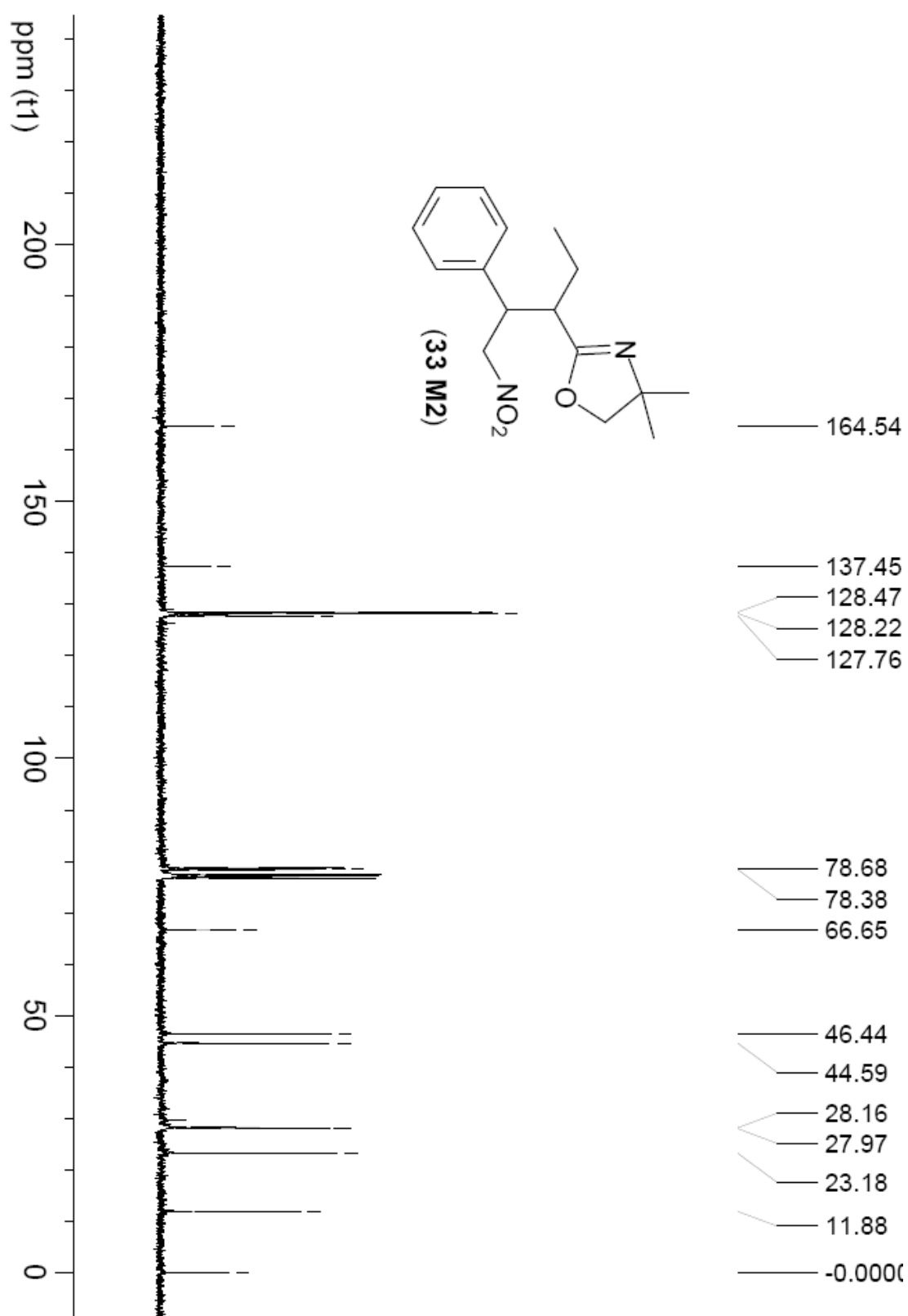
Scan # : (1367 - 1369)
Mass Peak # : 108 Ret. Time : (14.878 - 14.892)
Base Peak : 244.05 (19791639)



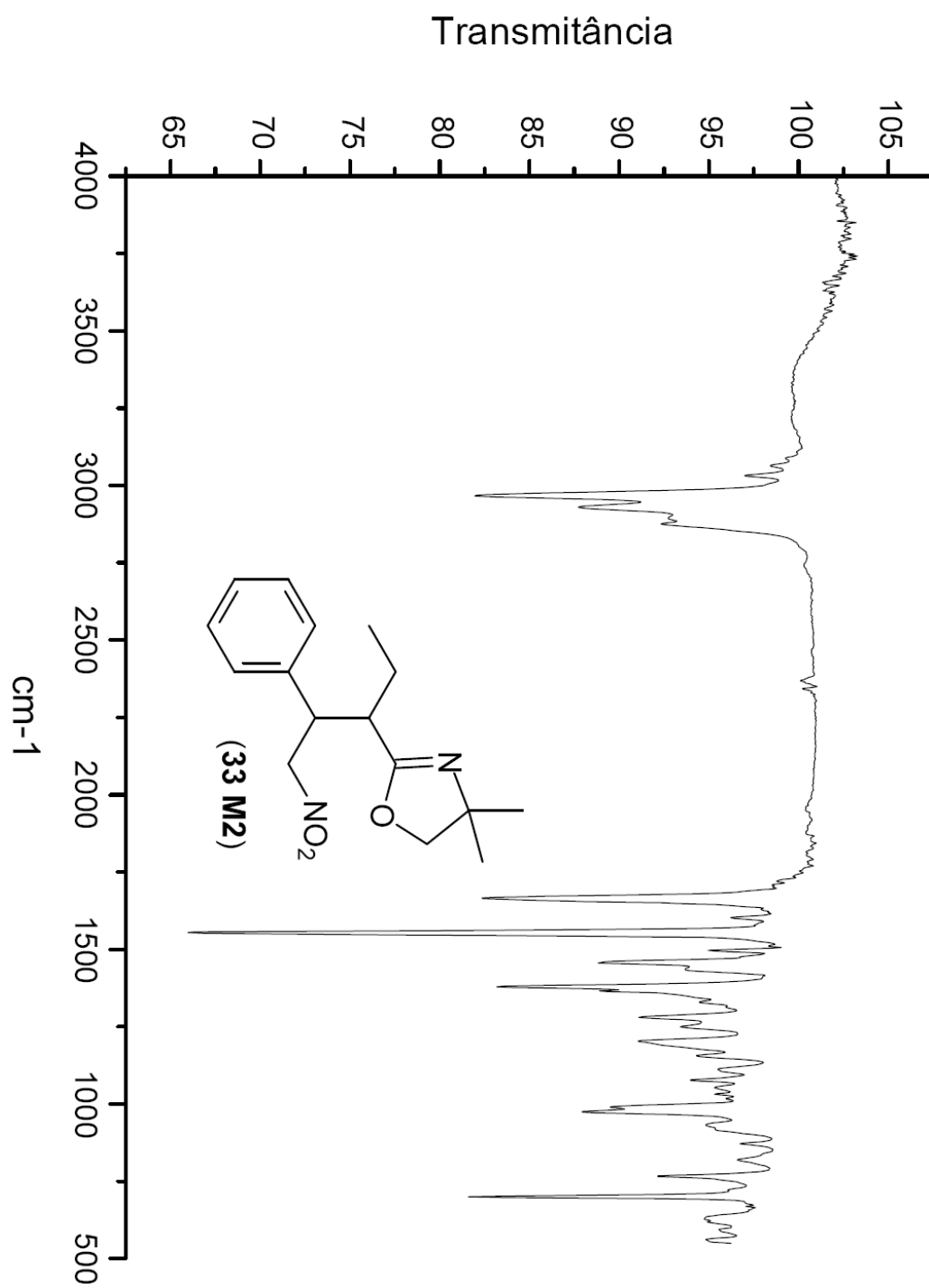
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**33 M2**)

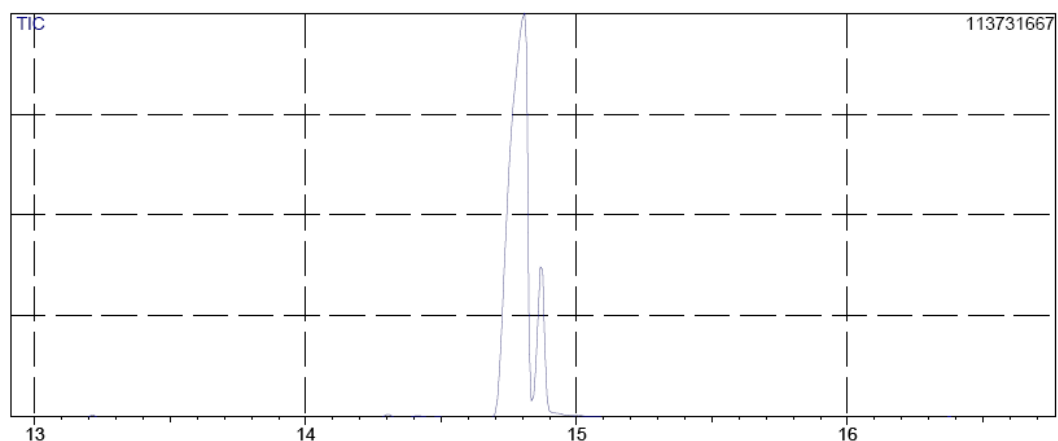


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**33 M2**)

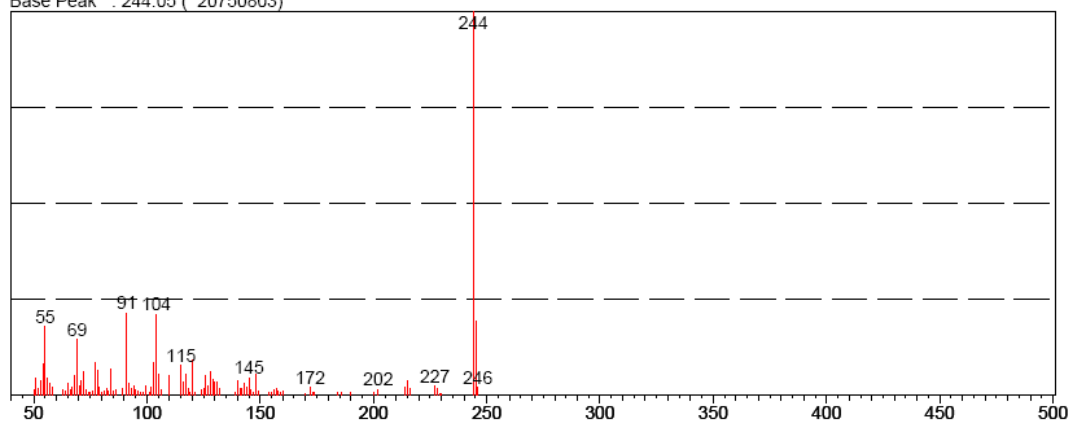


Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**33 M2**)

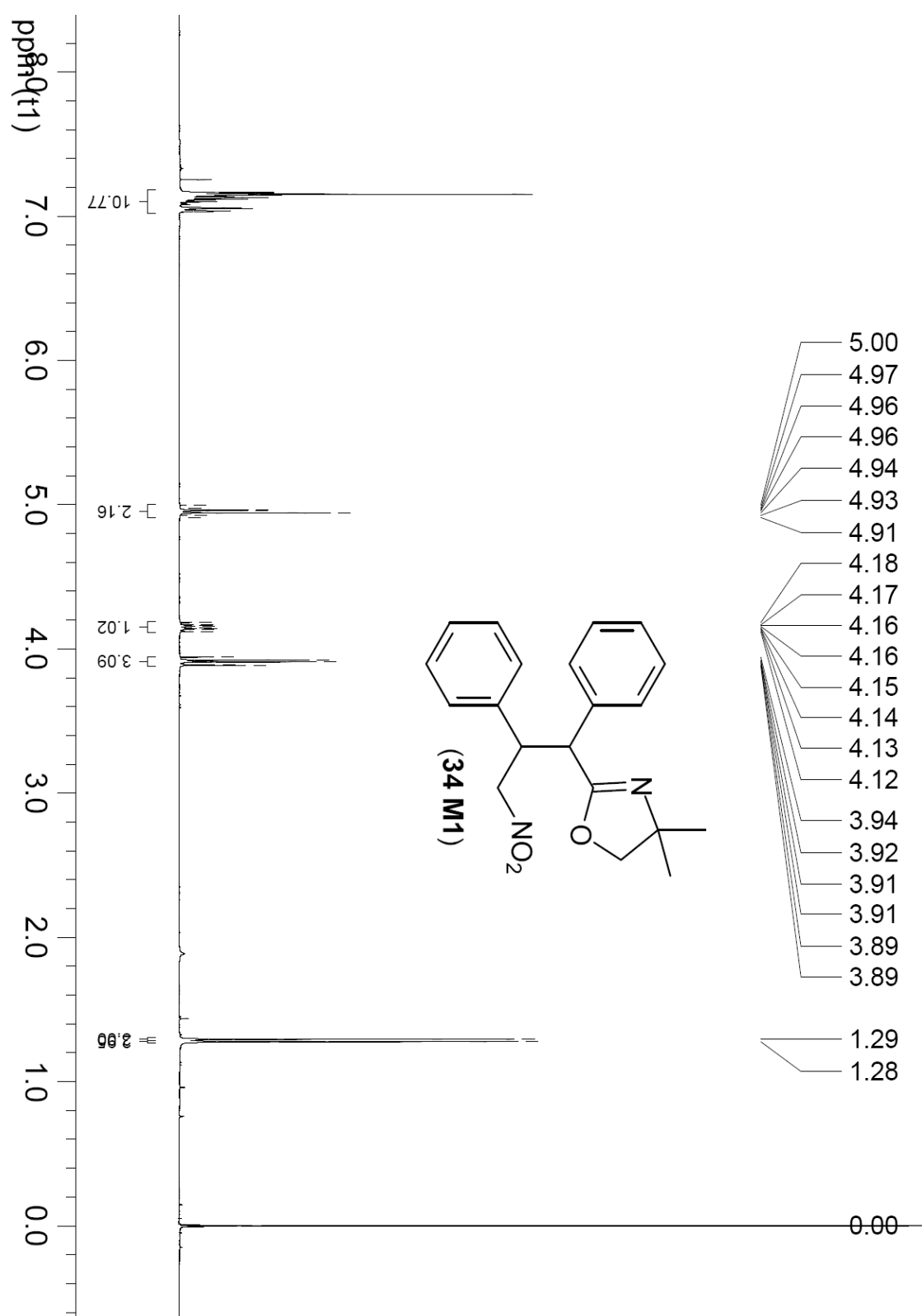


Espectro de massas da nitro-oxazolina (**33 M2**)

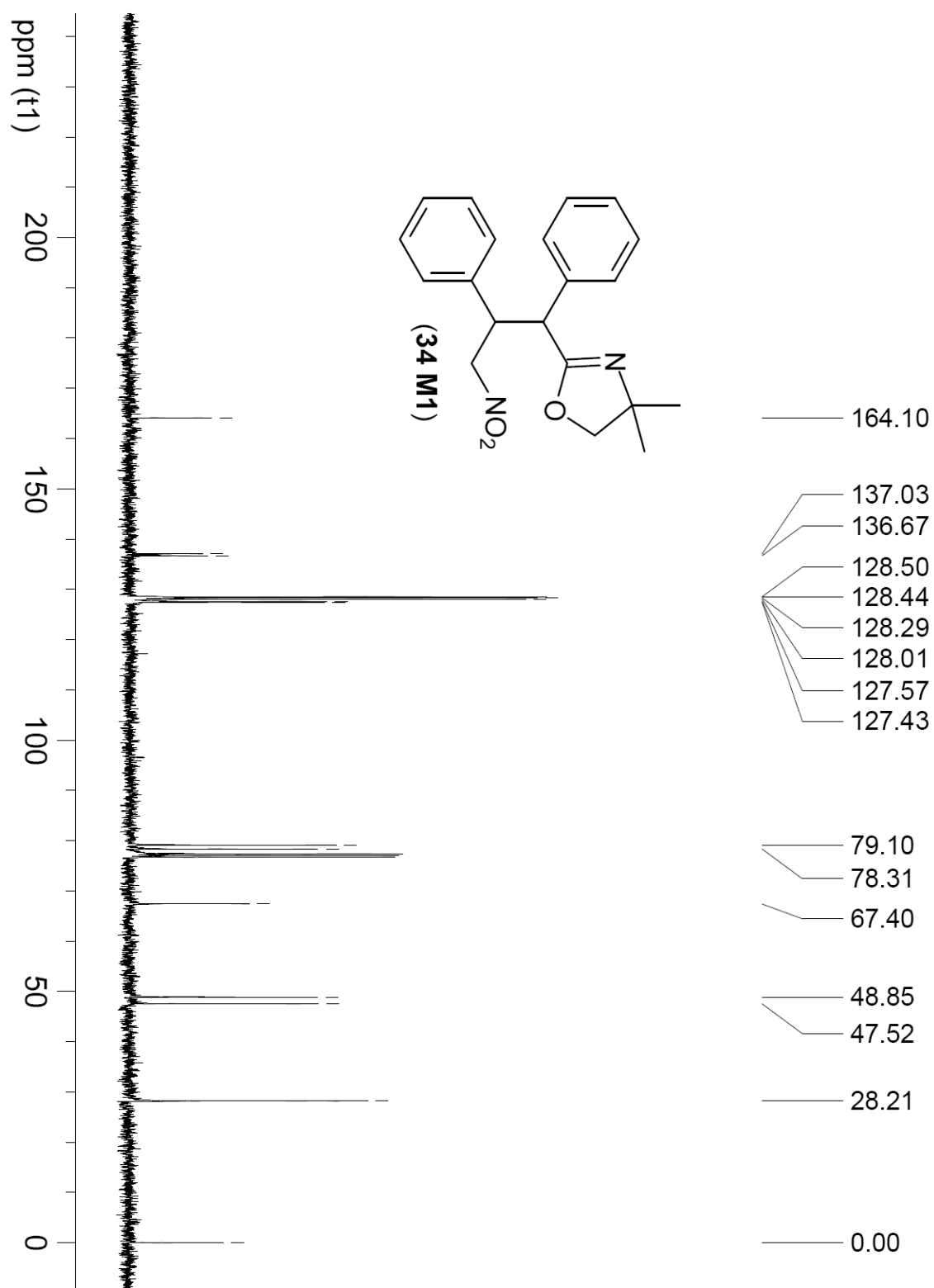
Scan # : (1353 - 1355)
Mass Peak # : 103 Ret. Time : (14.764 - 14.781)
Base Peak : 244.05 (20750803)



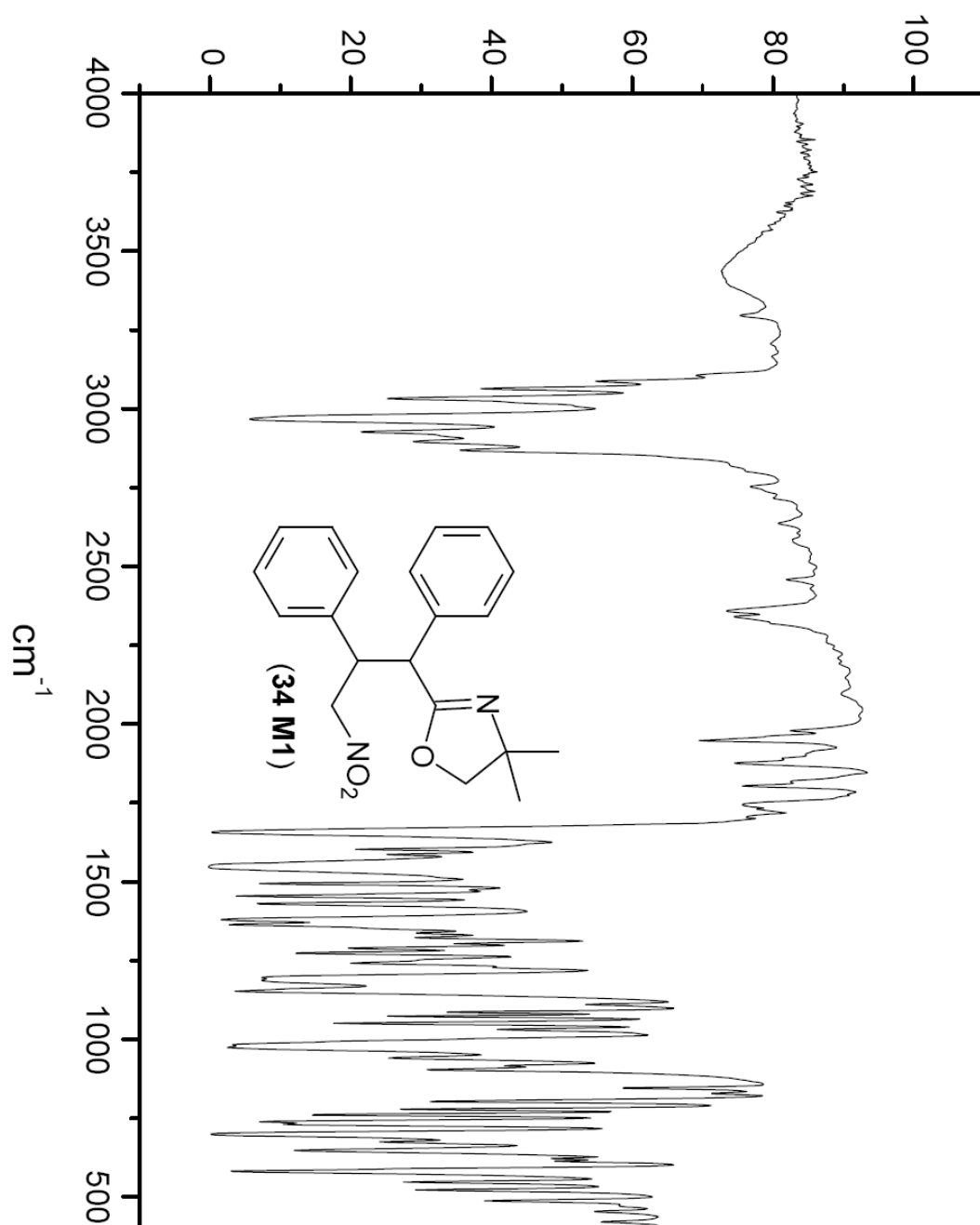
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**34 M1**)

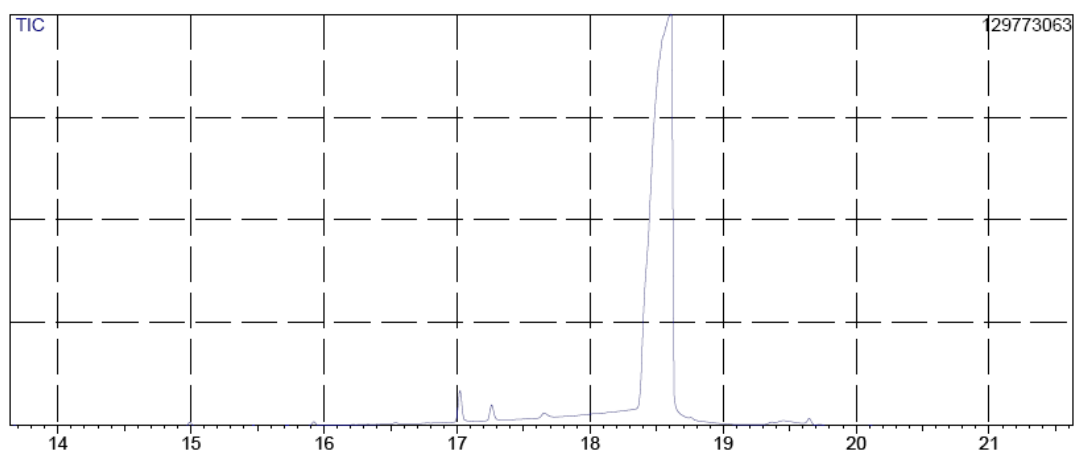


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**34 M1**)

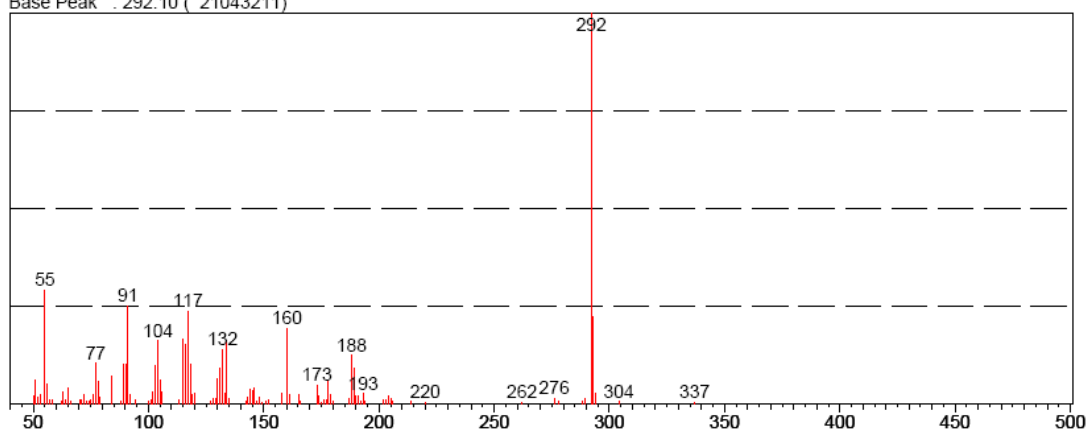


Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**34 M1**)

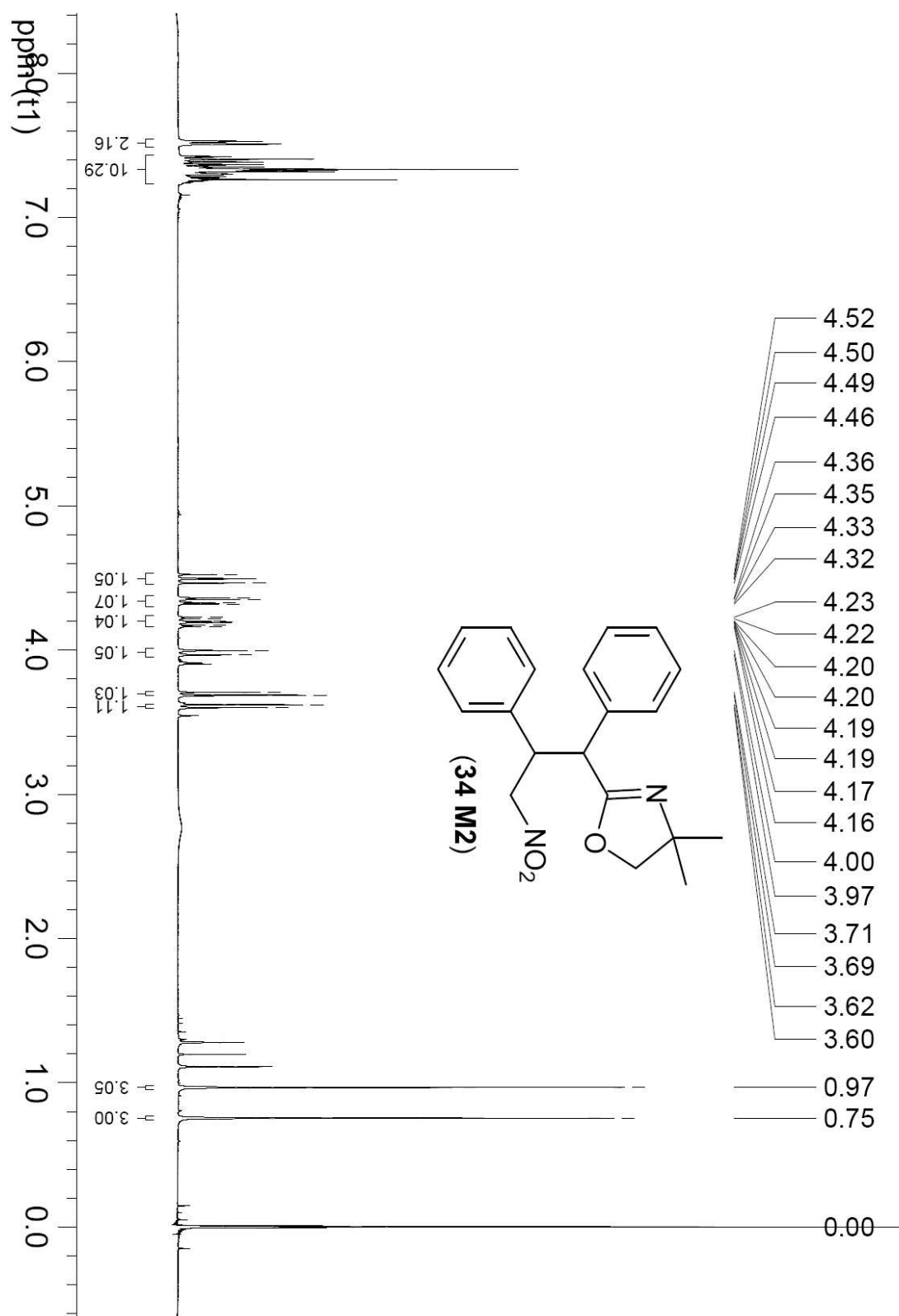


Espectro de massas da nitro-oxazolina (**34 M1**)

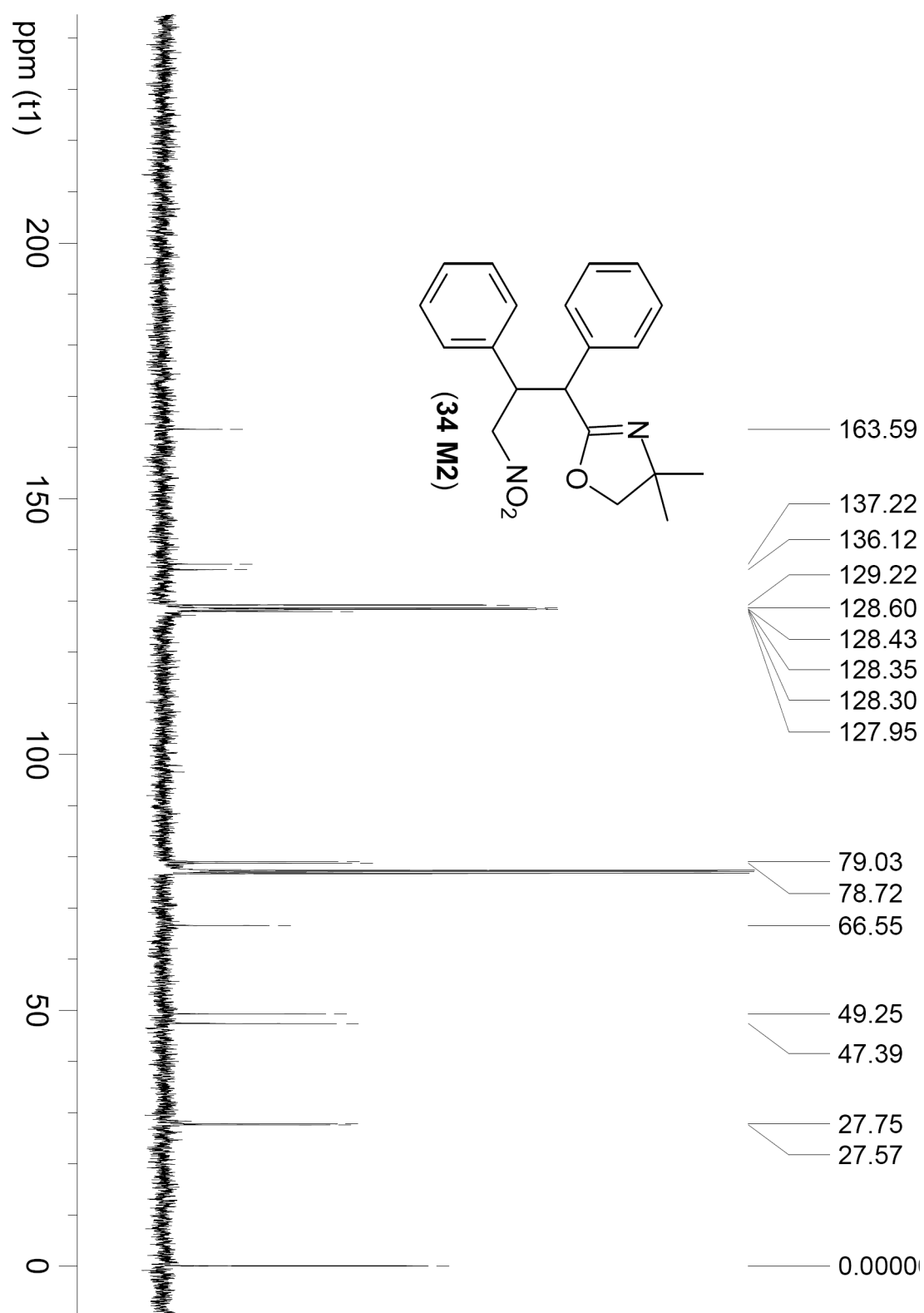
Scan # : (1801 - 1811)
Mass Peak # : 101 Ret. Time : (18.498 - 18.575)
Base Peak : 292.10 (21043211)

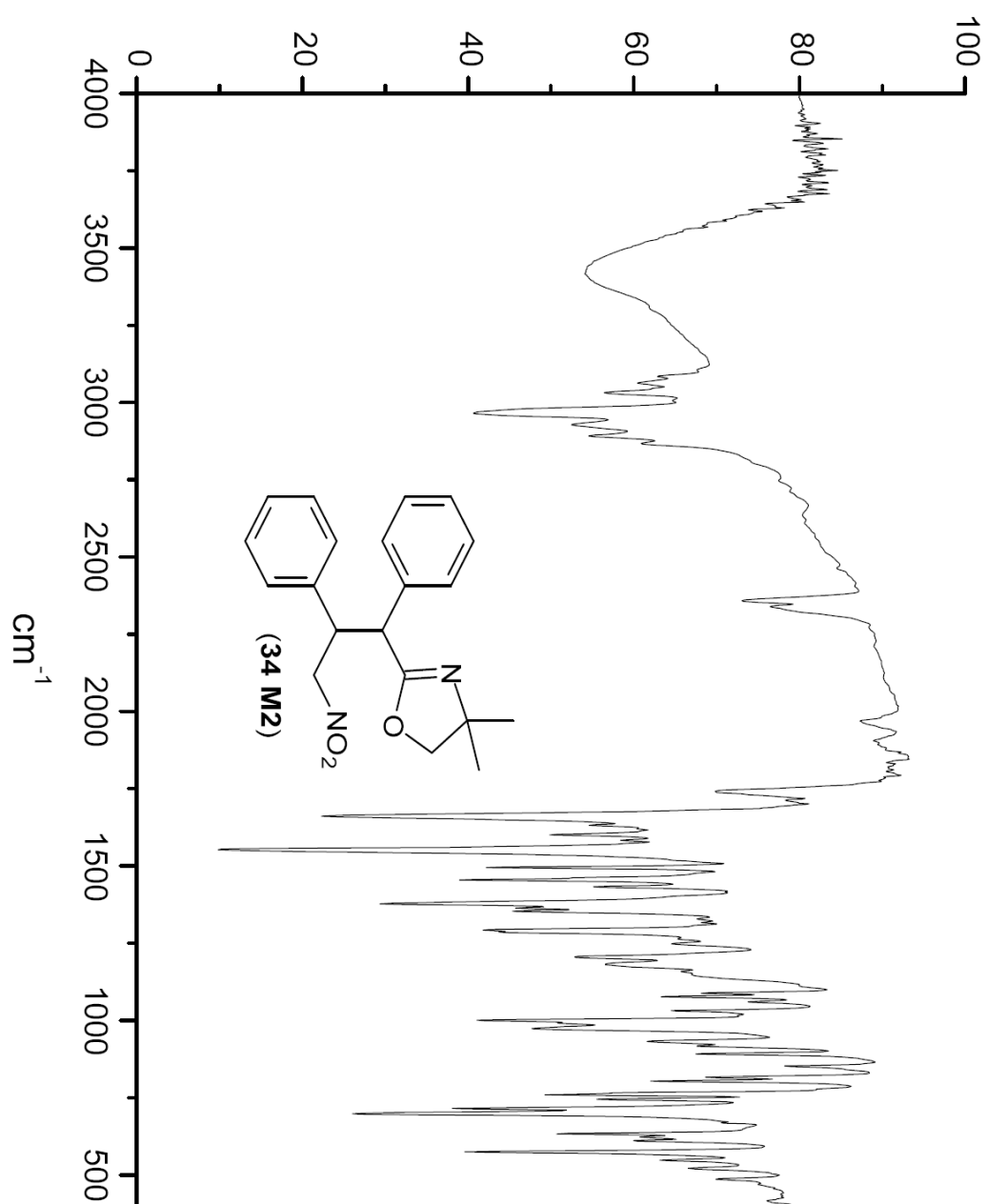


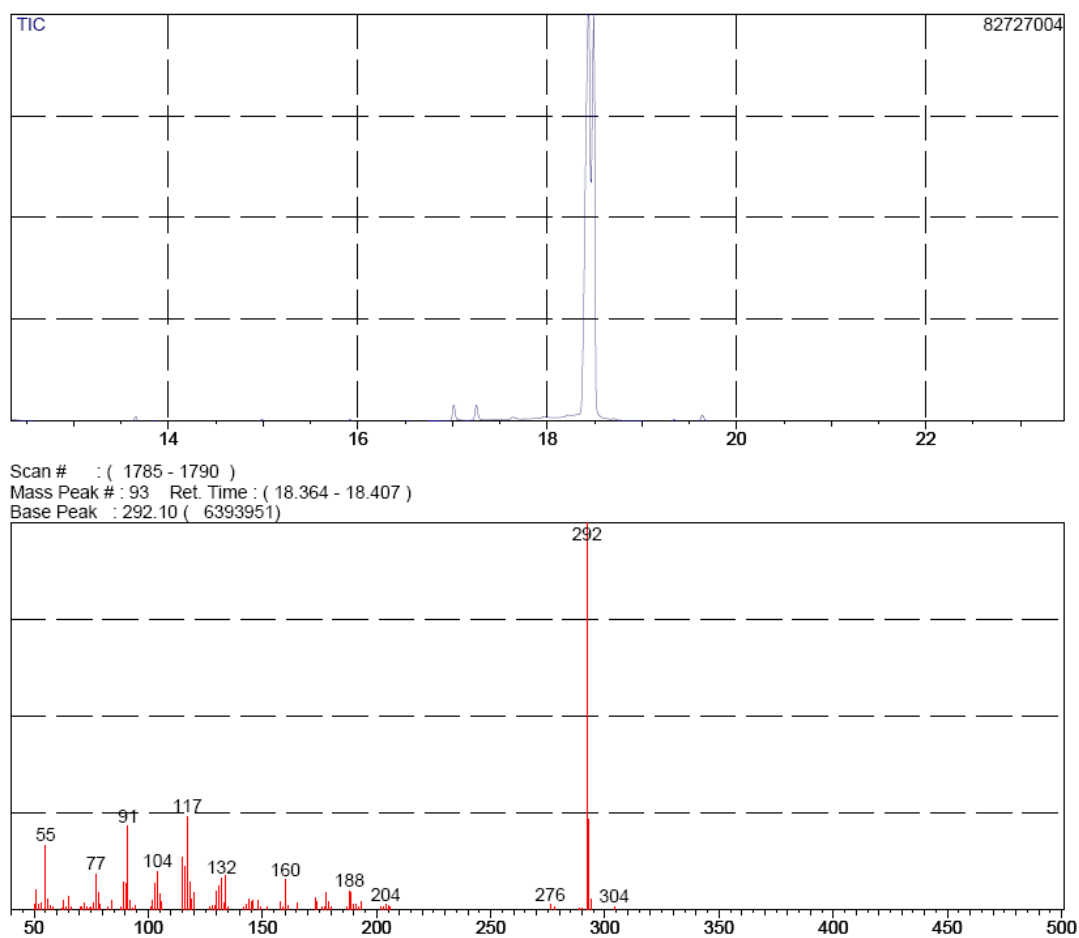
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**34 M2**)



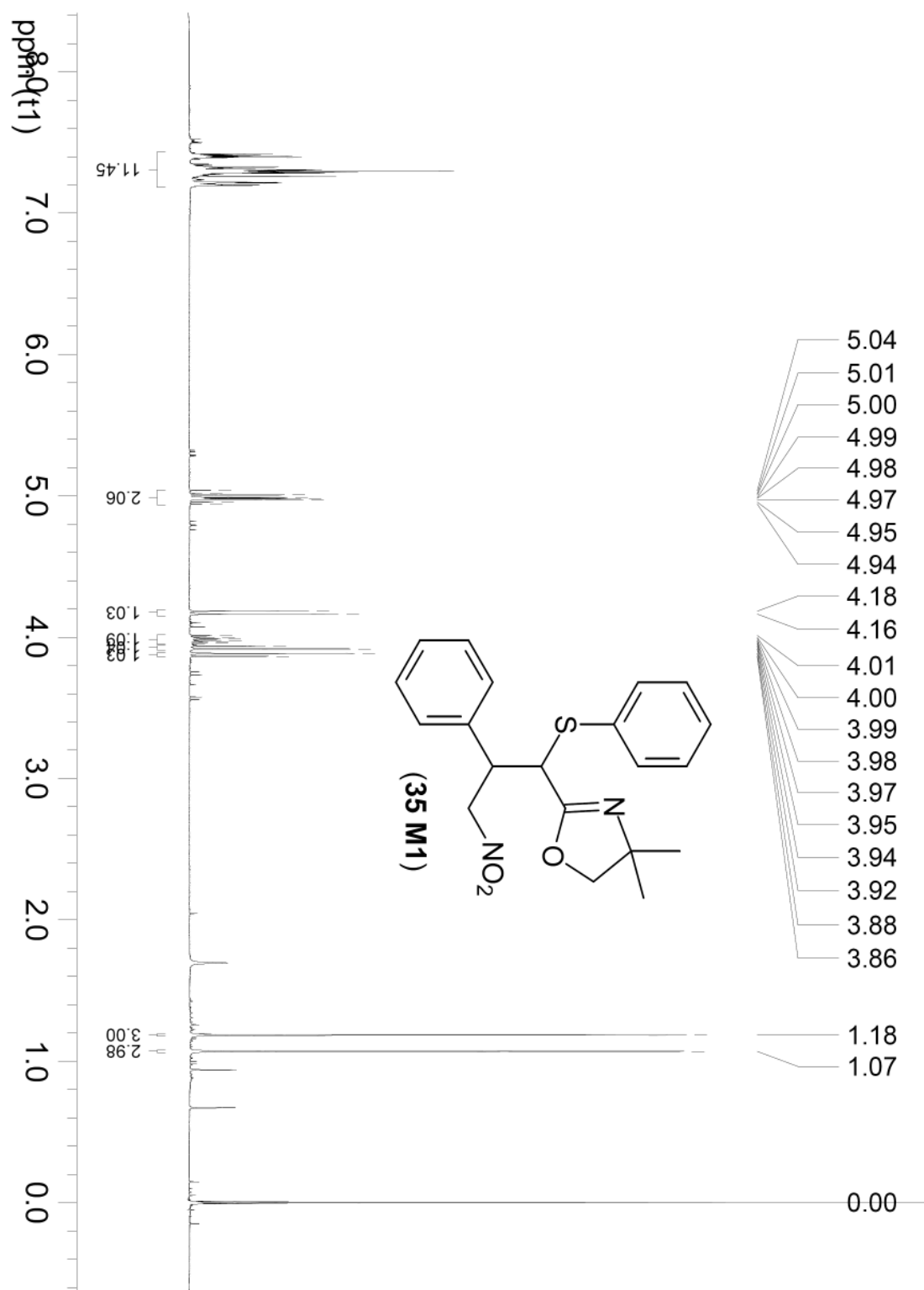
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**34 M2**)



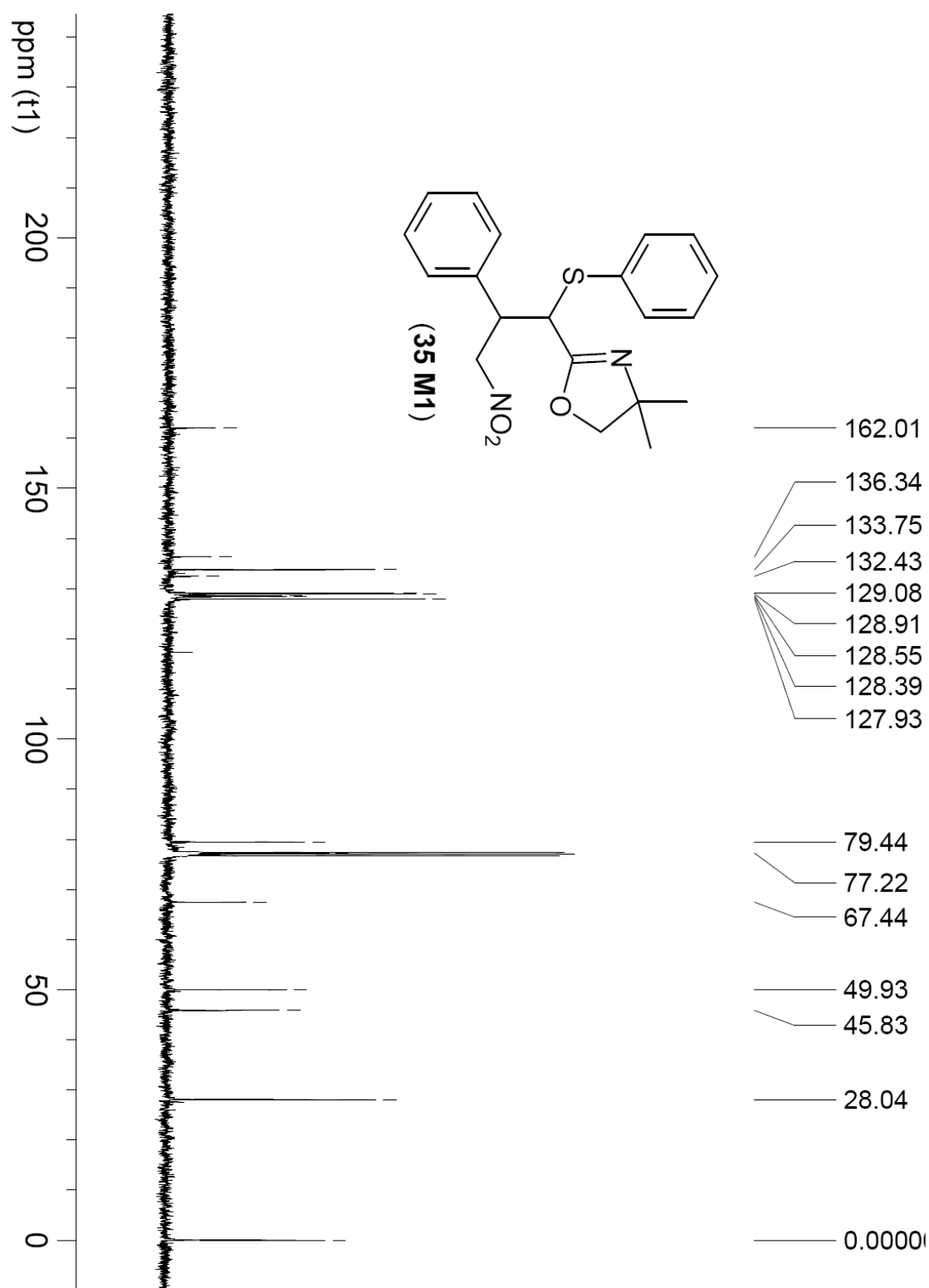
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**34 M2**)

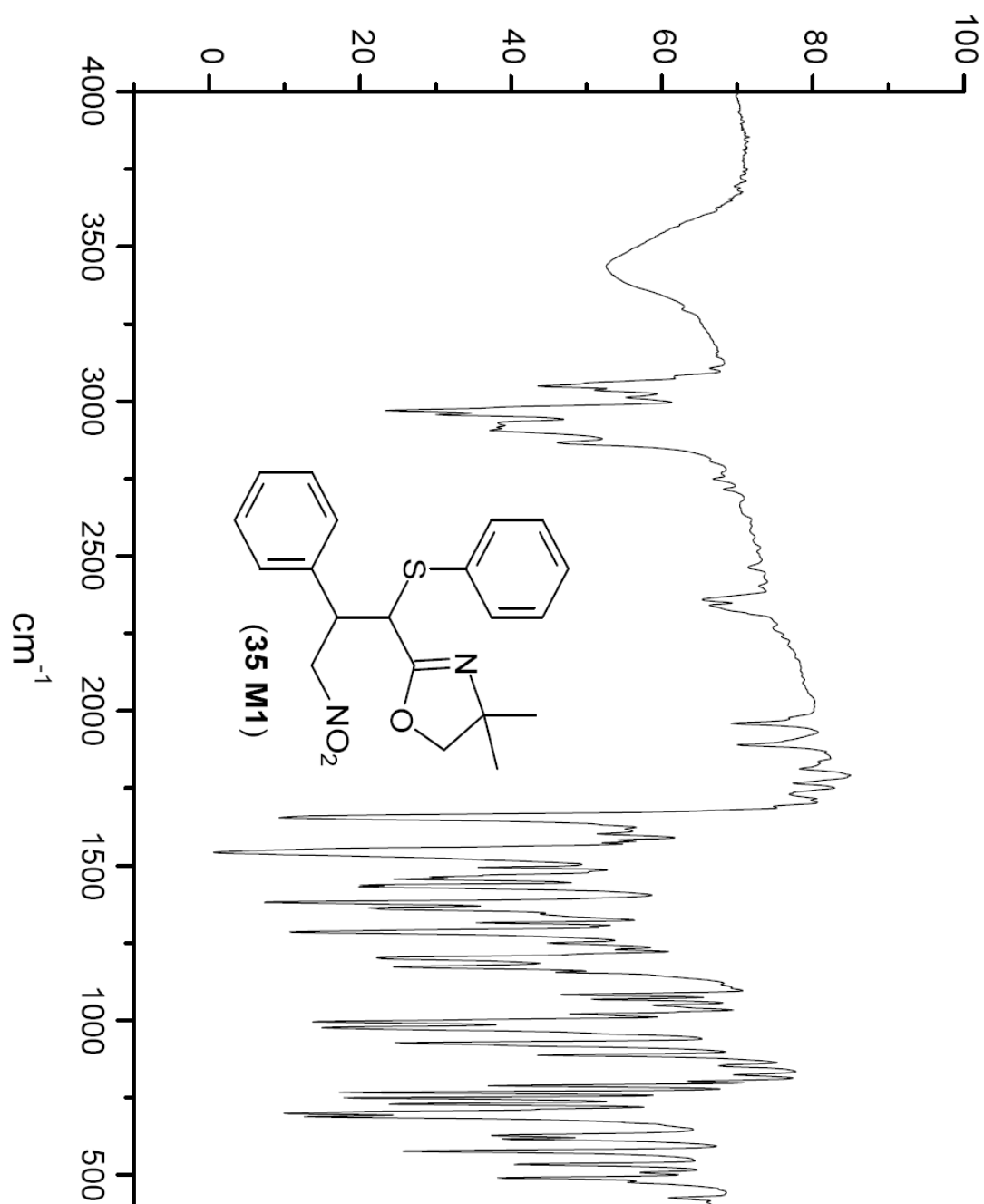
Espectro de massas da nitro-oxazolina (**34 M2**)

Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**35 M1**)

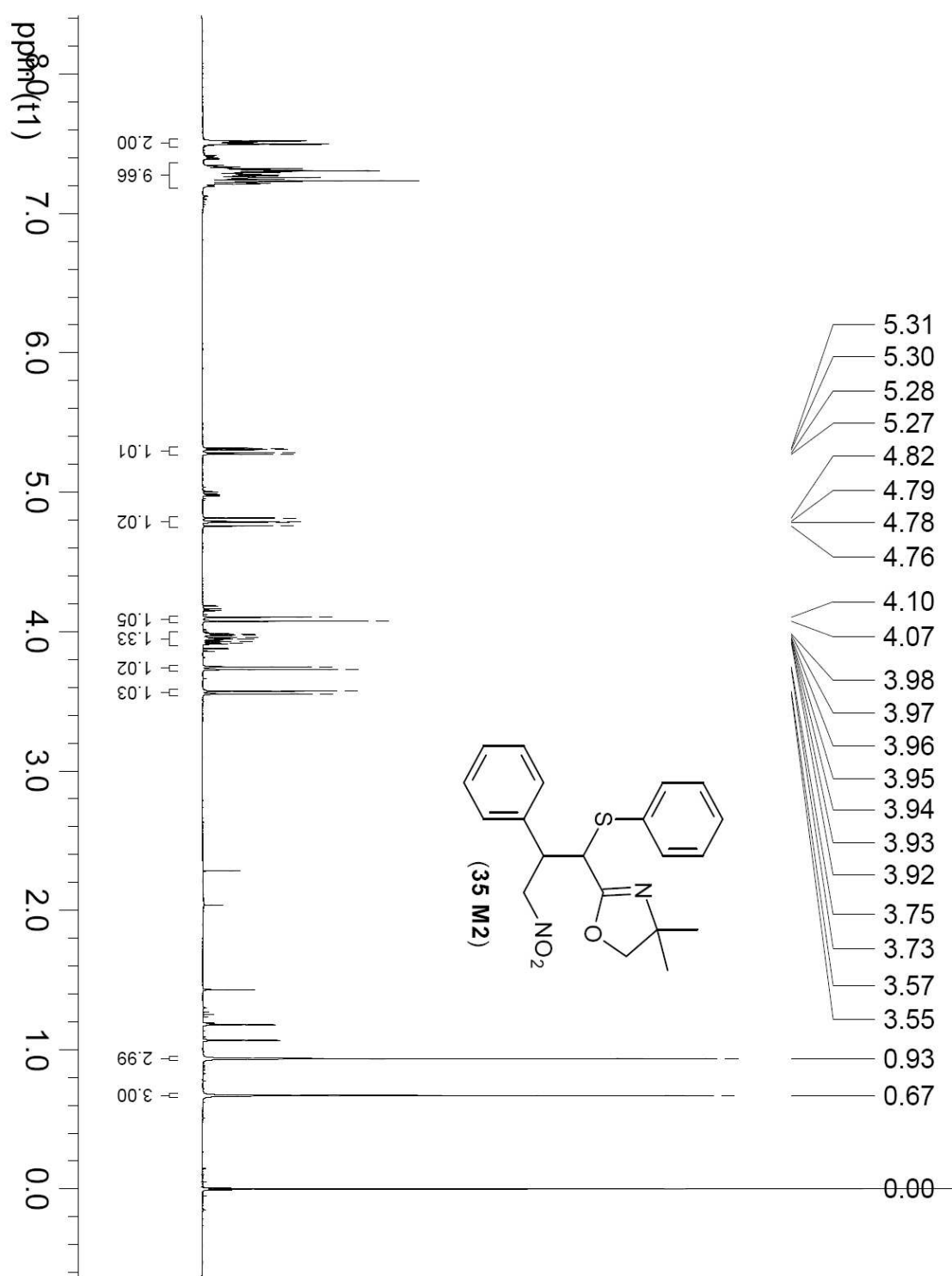


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**35 M1**)

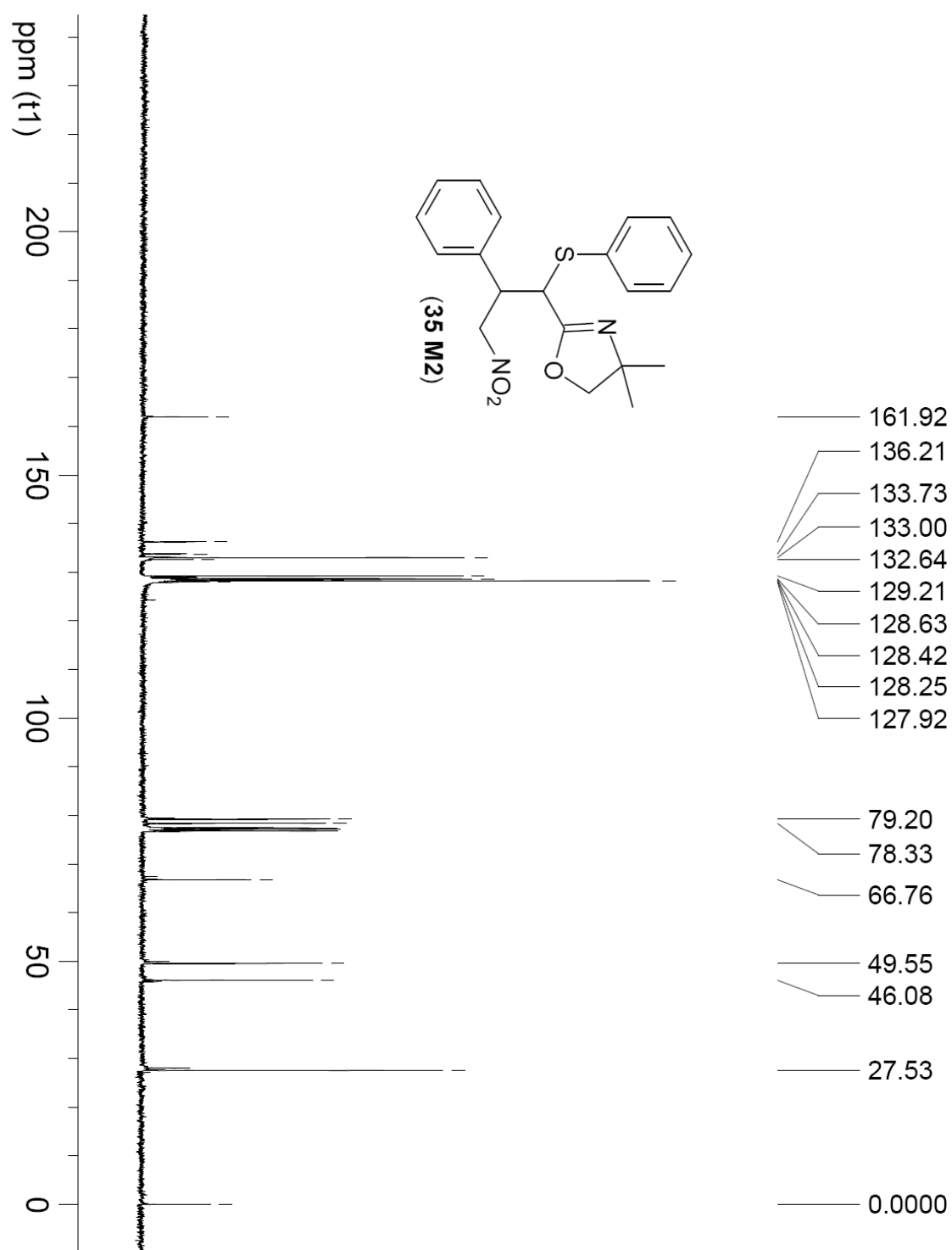


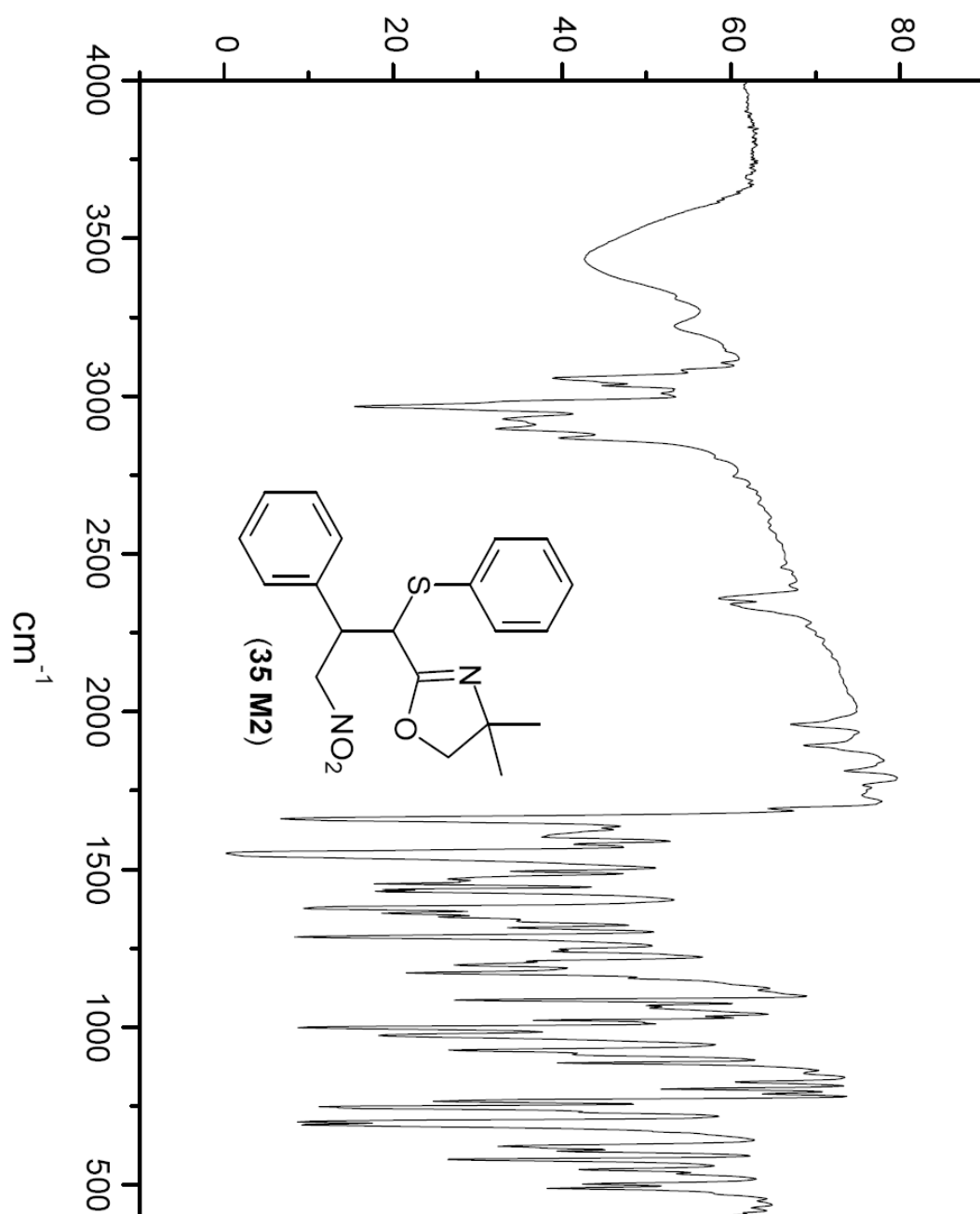
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**35 M1**)

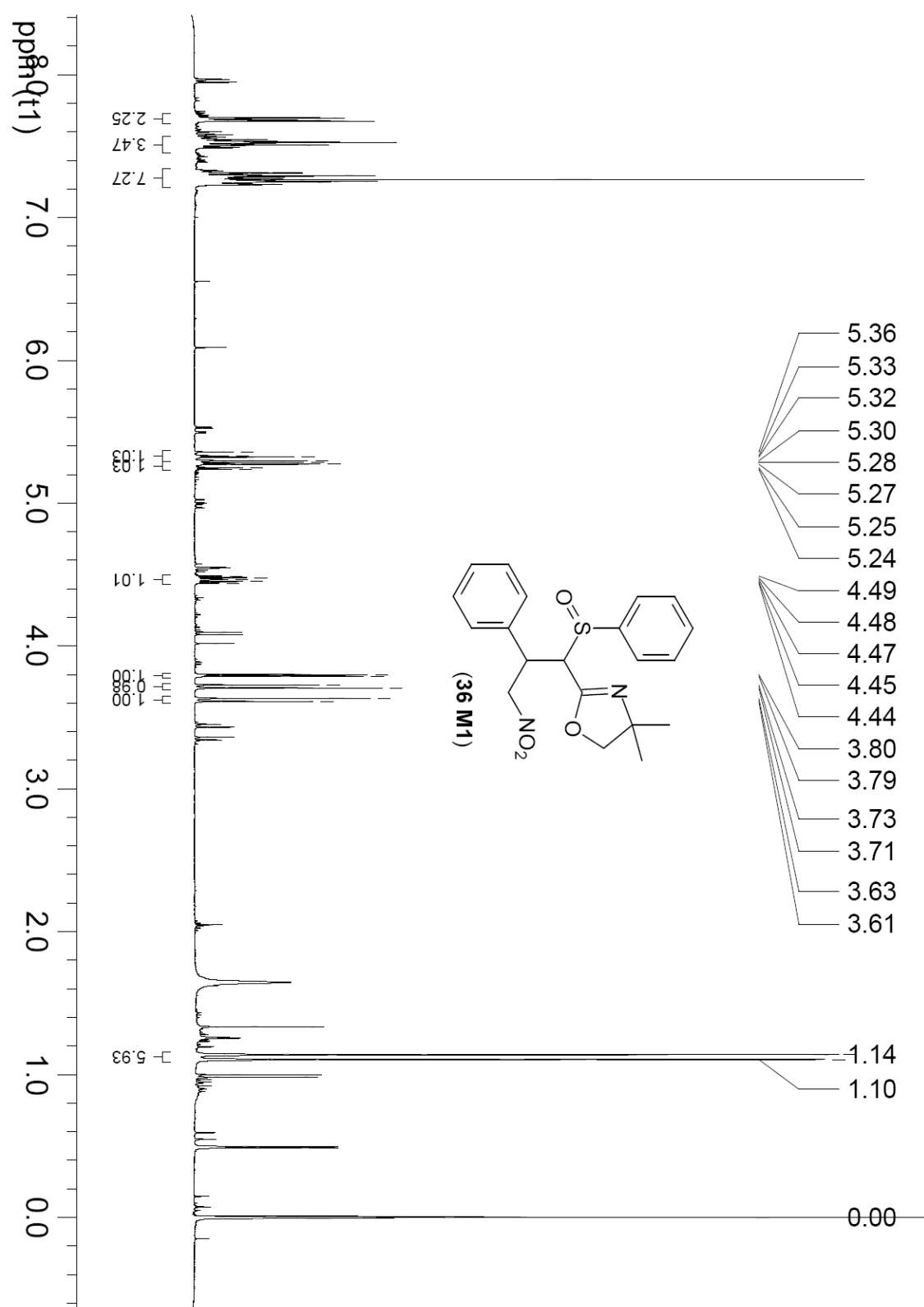
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**35 M2**)



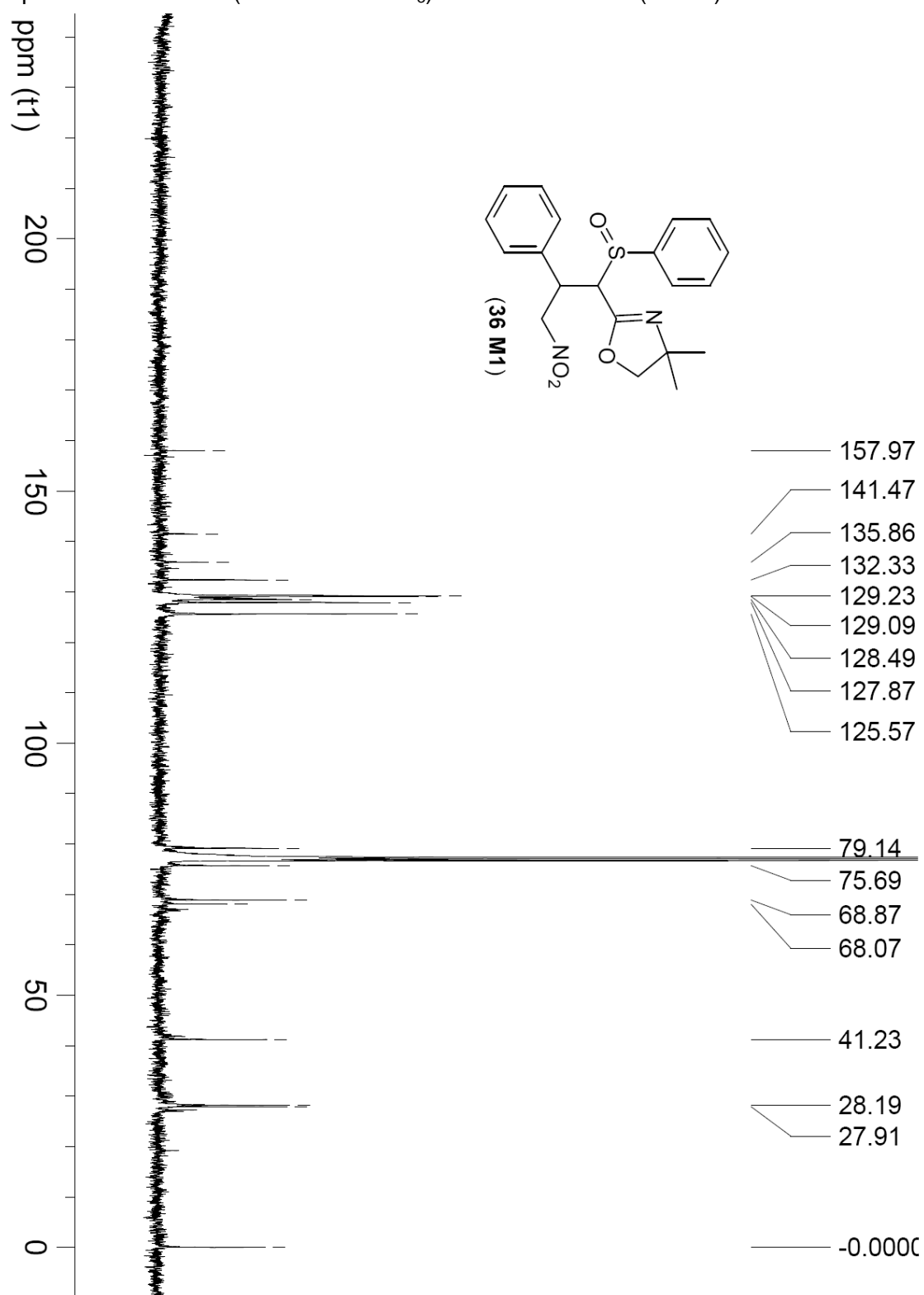
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**35 M2**)



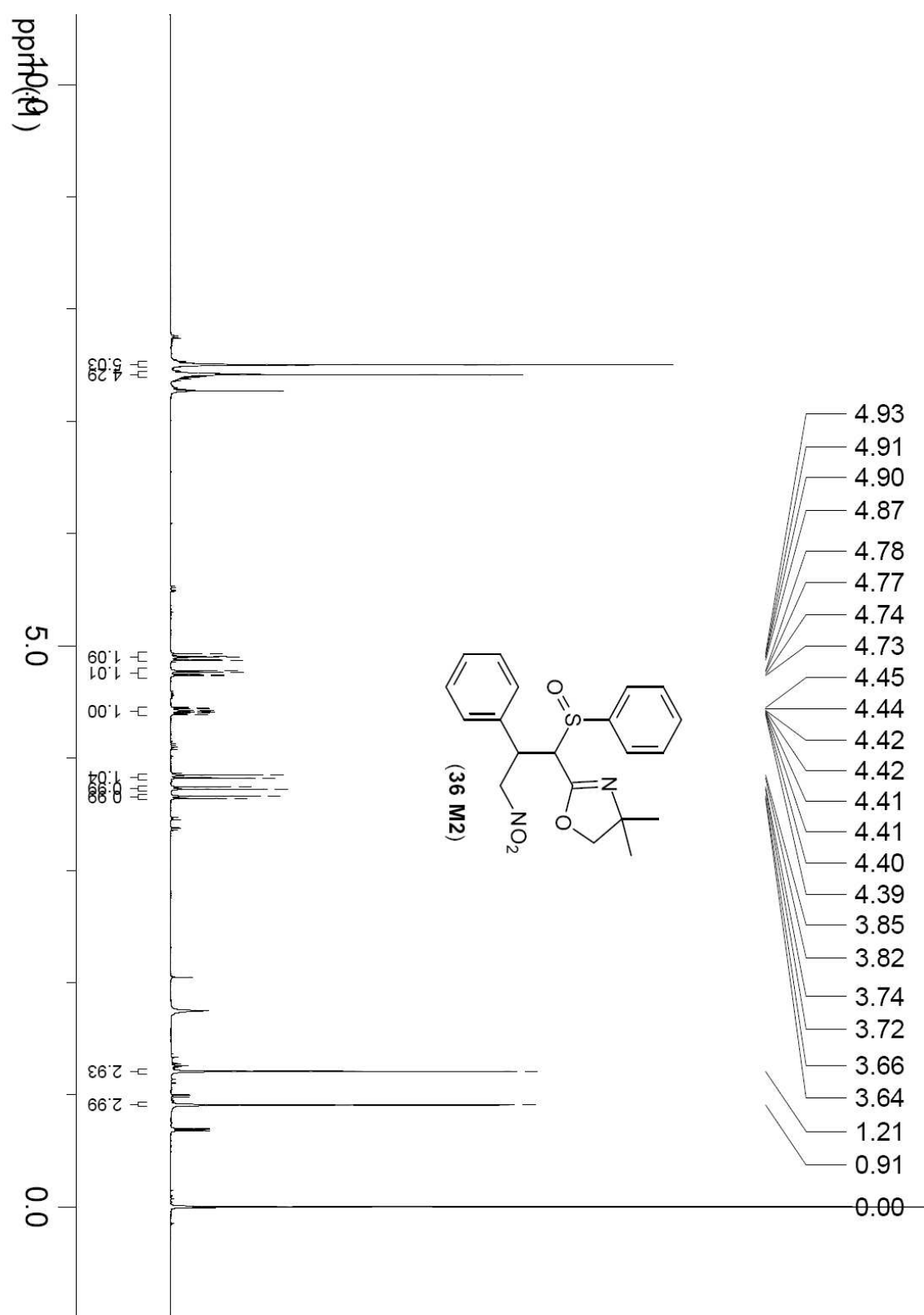
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**35 M2**)

Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M1**)

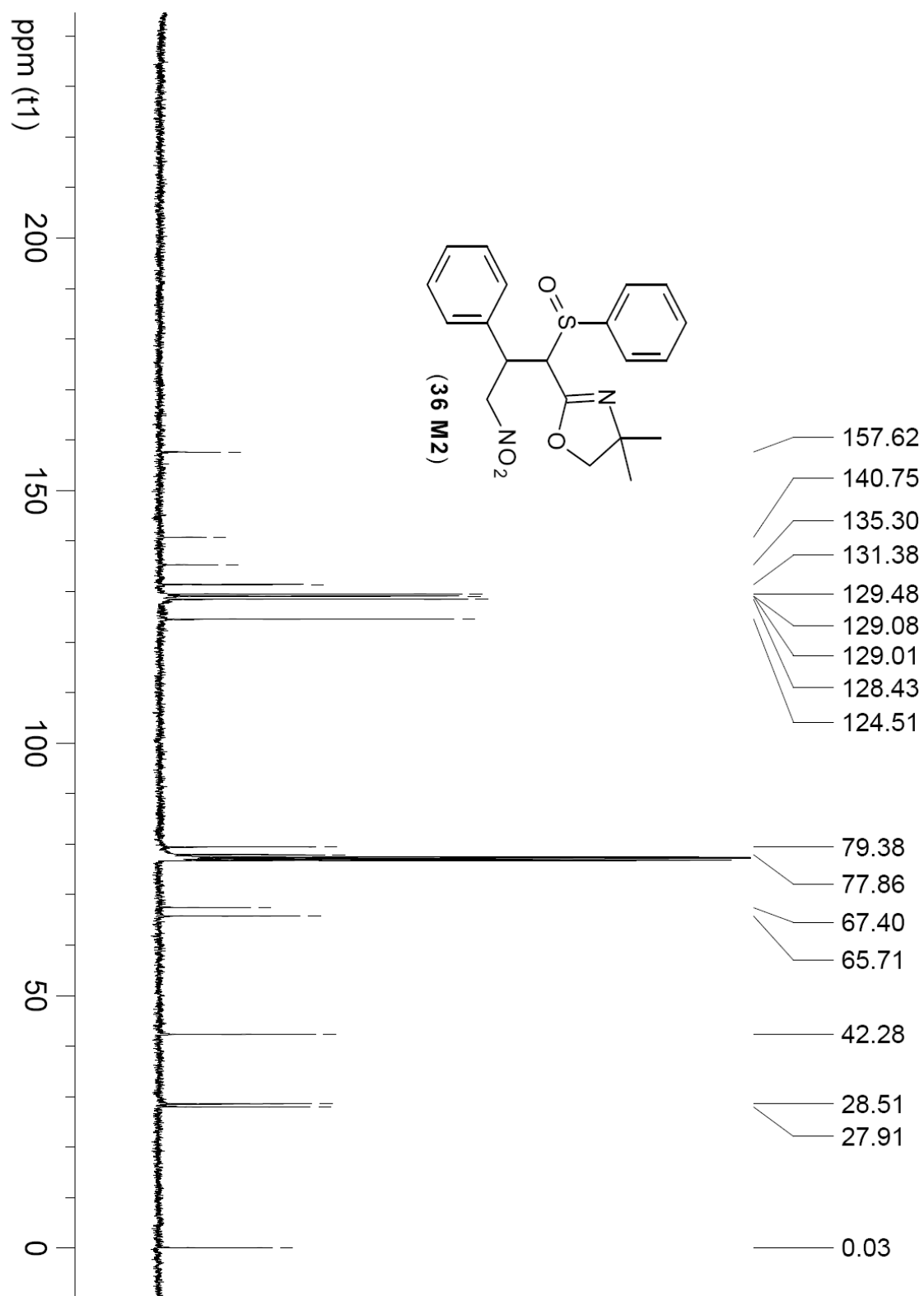
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M1**)



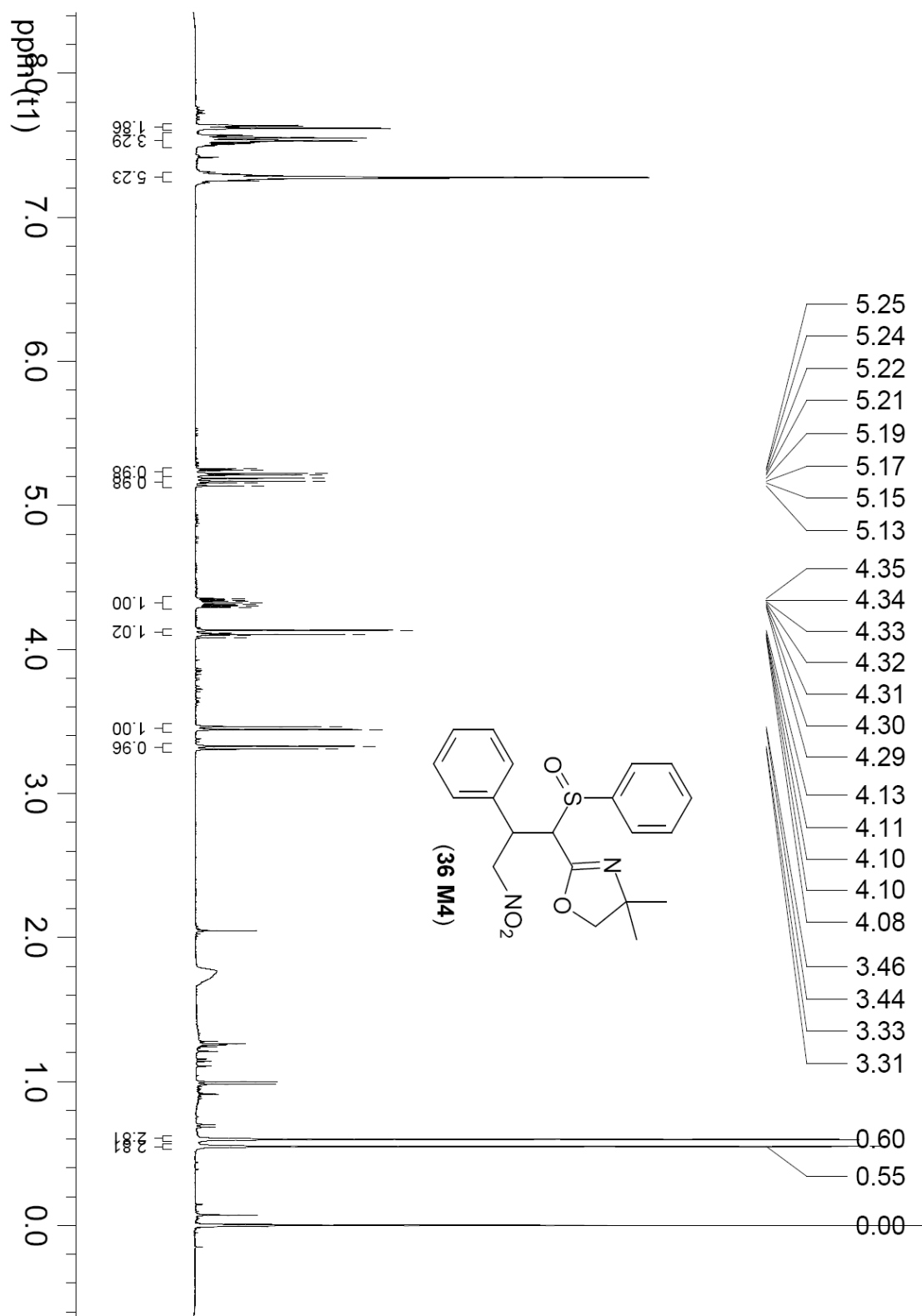
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M2**)



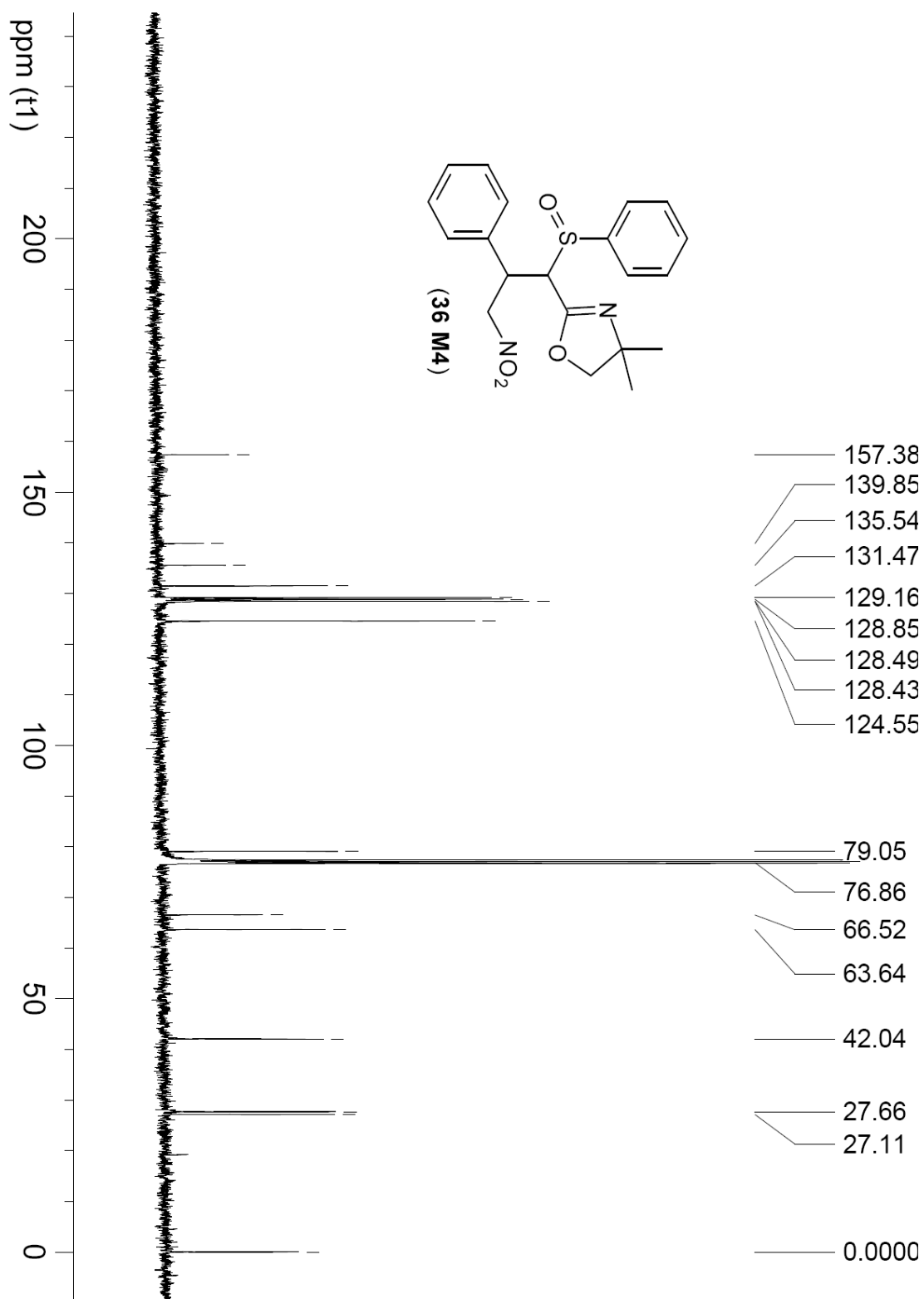
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M2**)



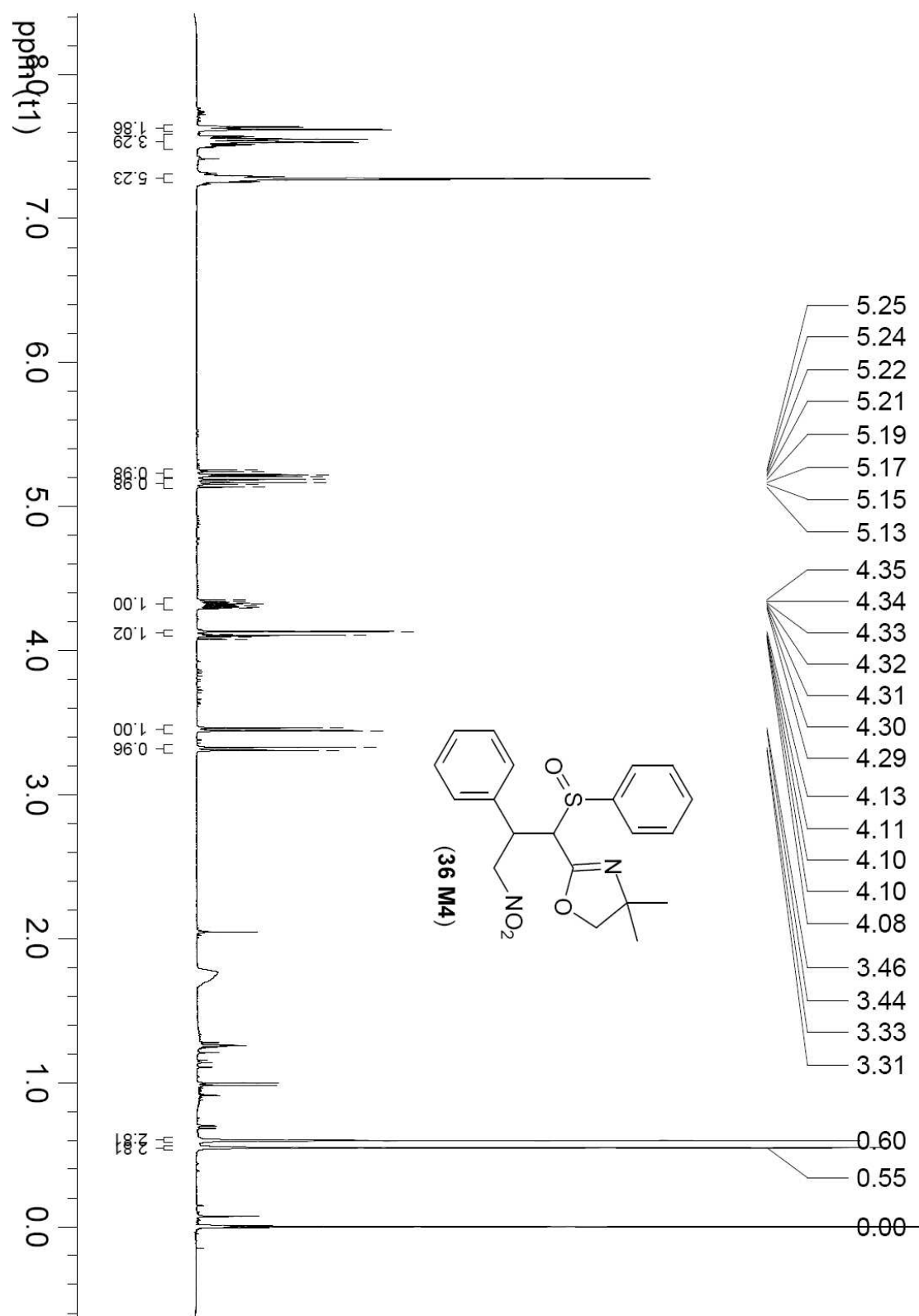
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M4**)



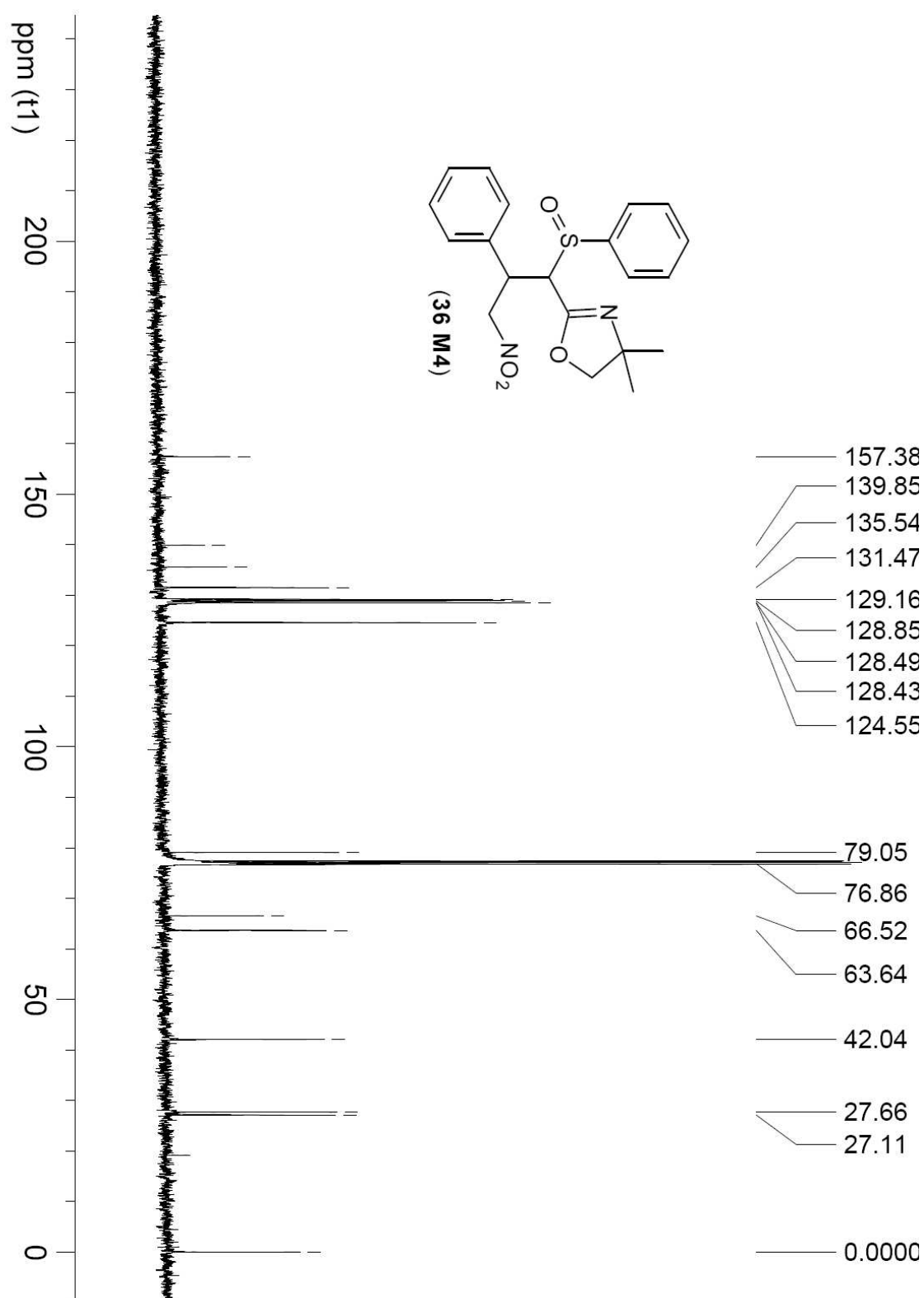
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**36 M4**)



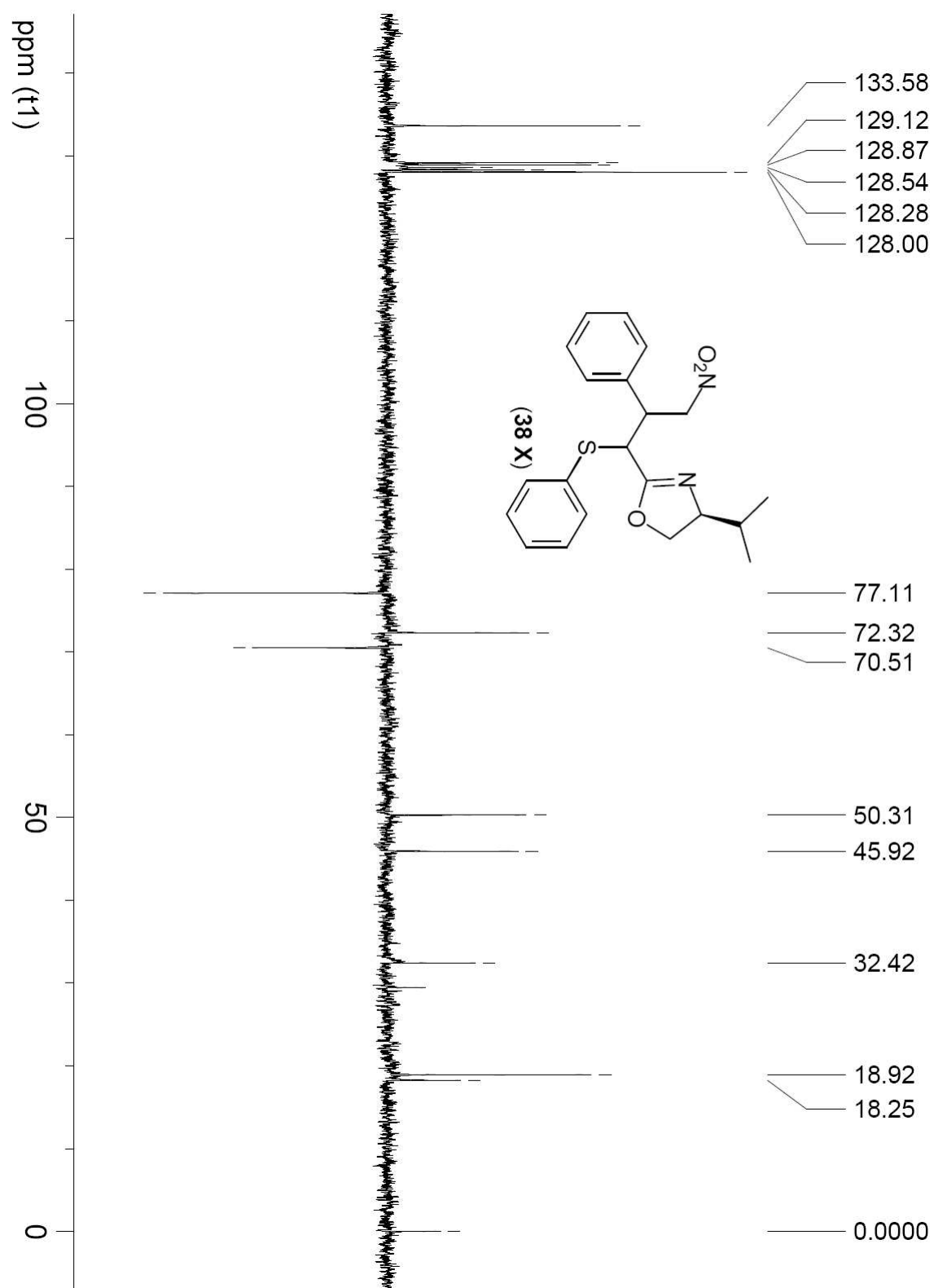
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**38 X**)

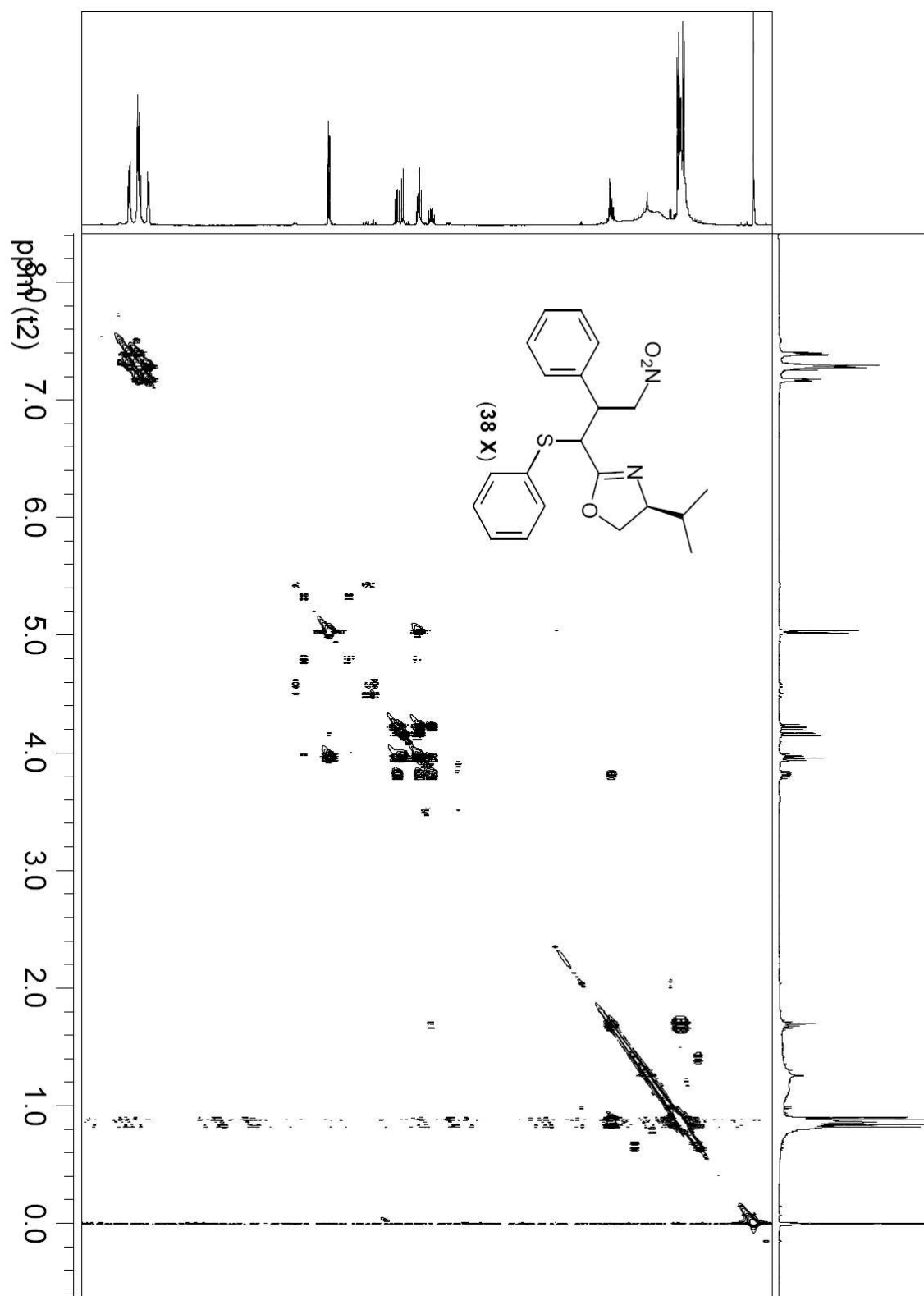


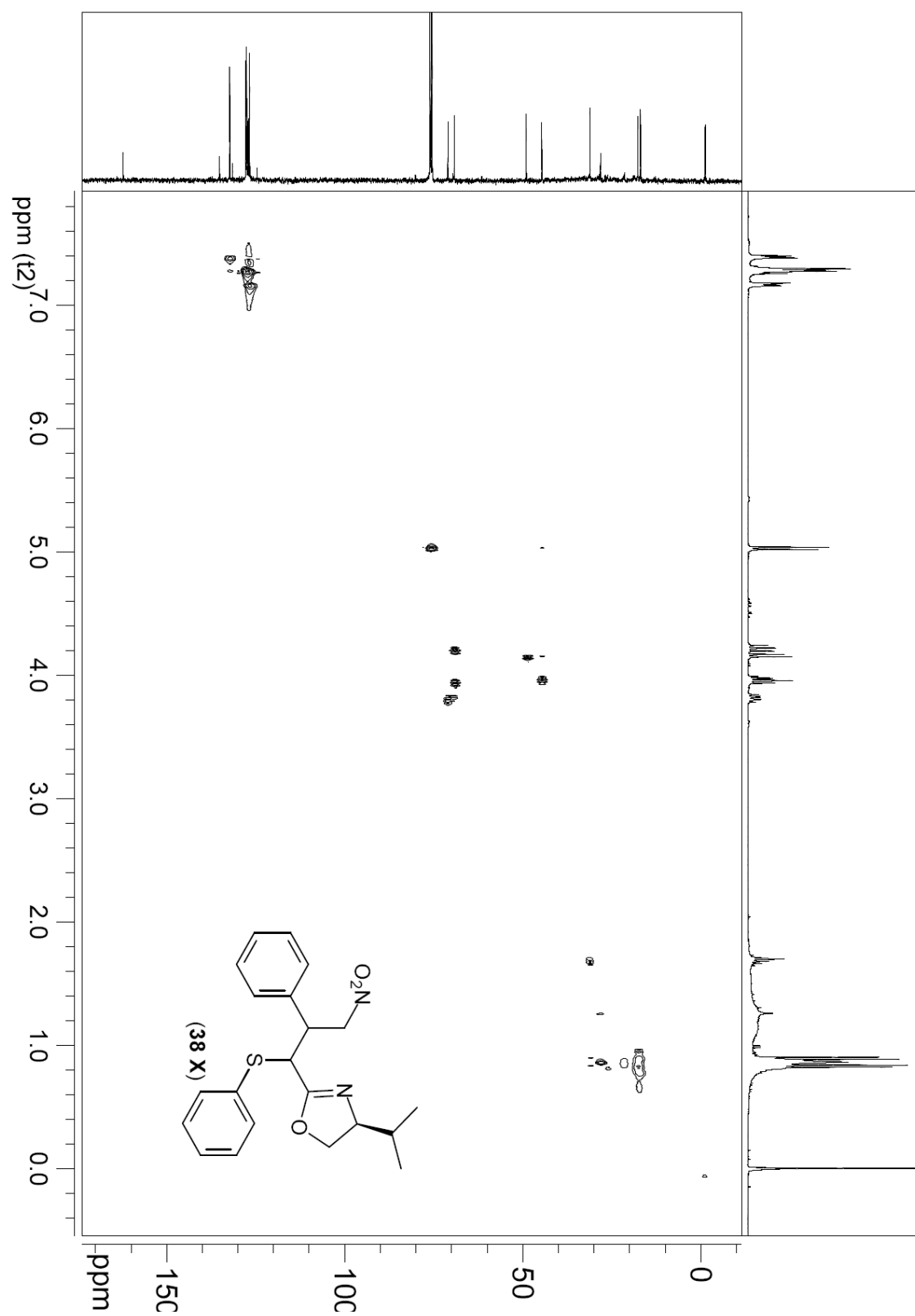
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**38 X**)



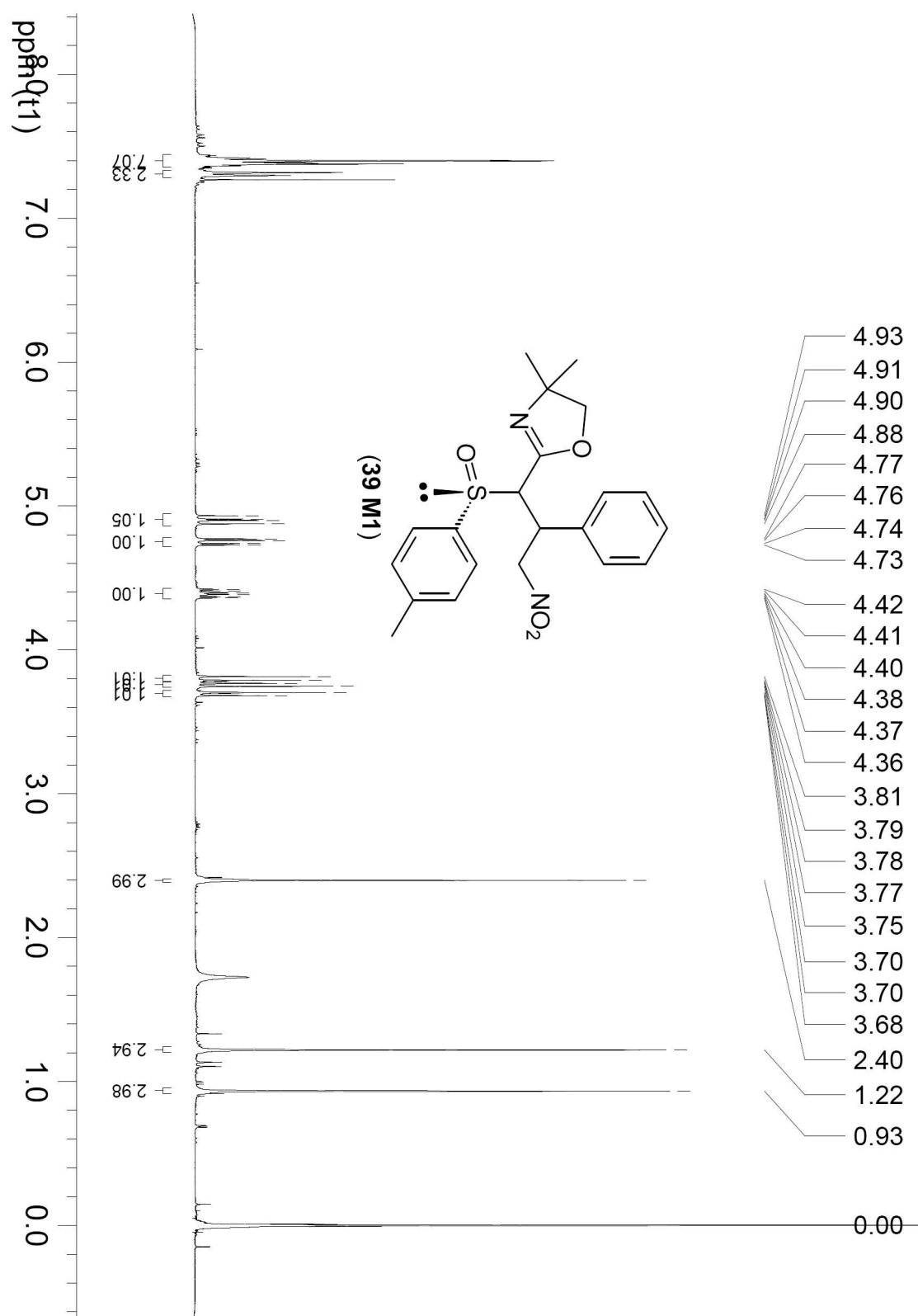
Espectro de ^{13}C RMN DEPT 135 da nitro-oxazolina (**38 X**)



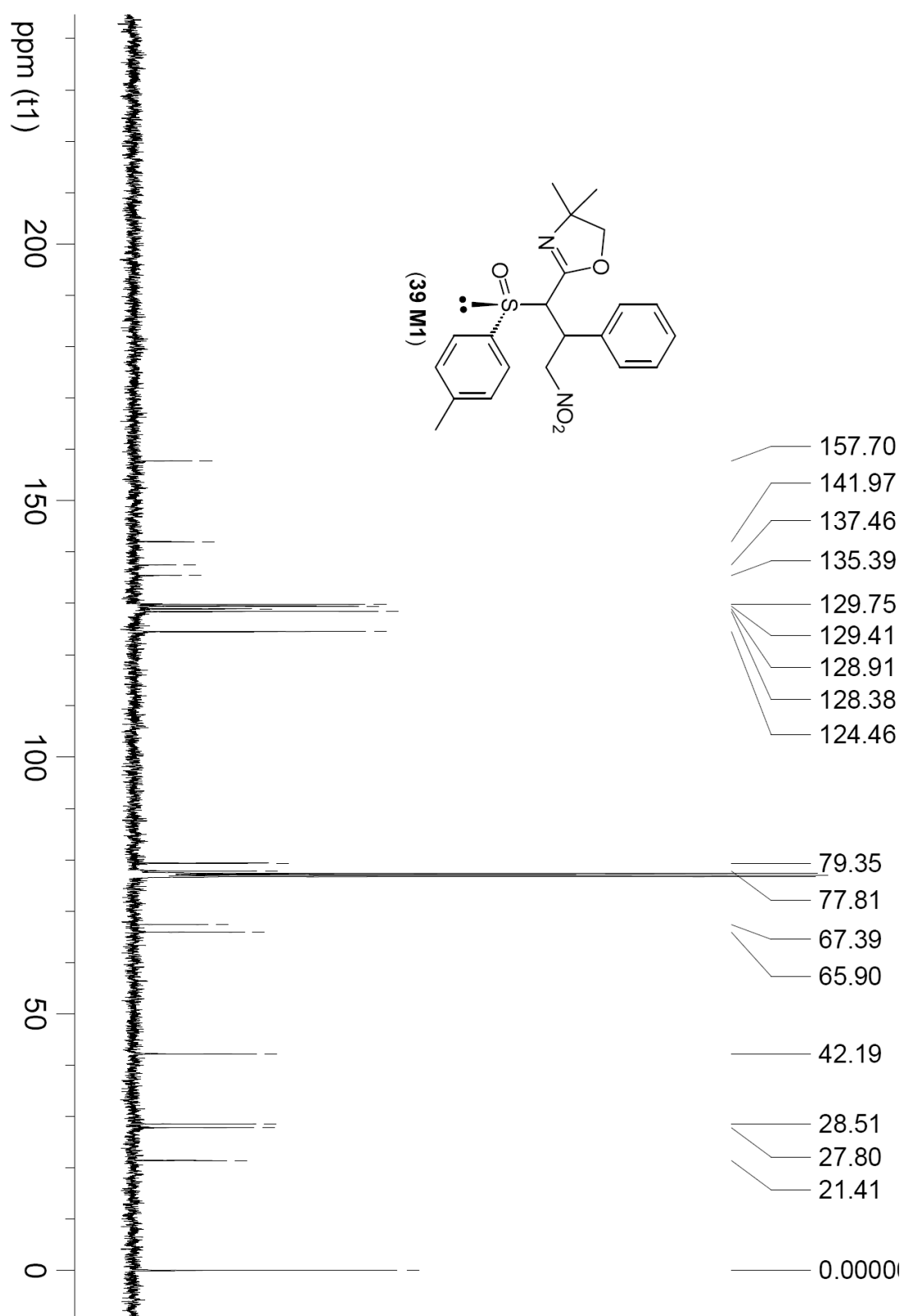
Espectro de COSY ^1H - ^1H da nitro-oxazolina (**38 X**)

Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C da nitro-oxazolina (**38 X**)

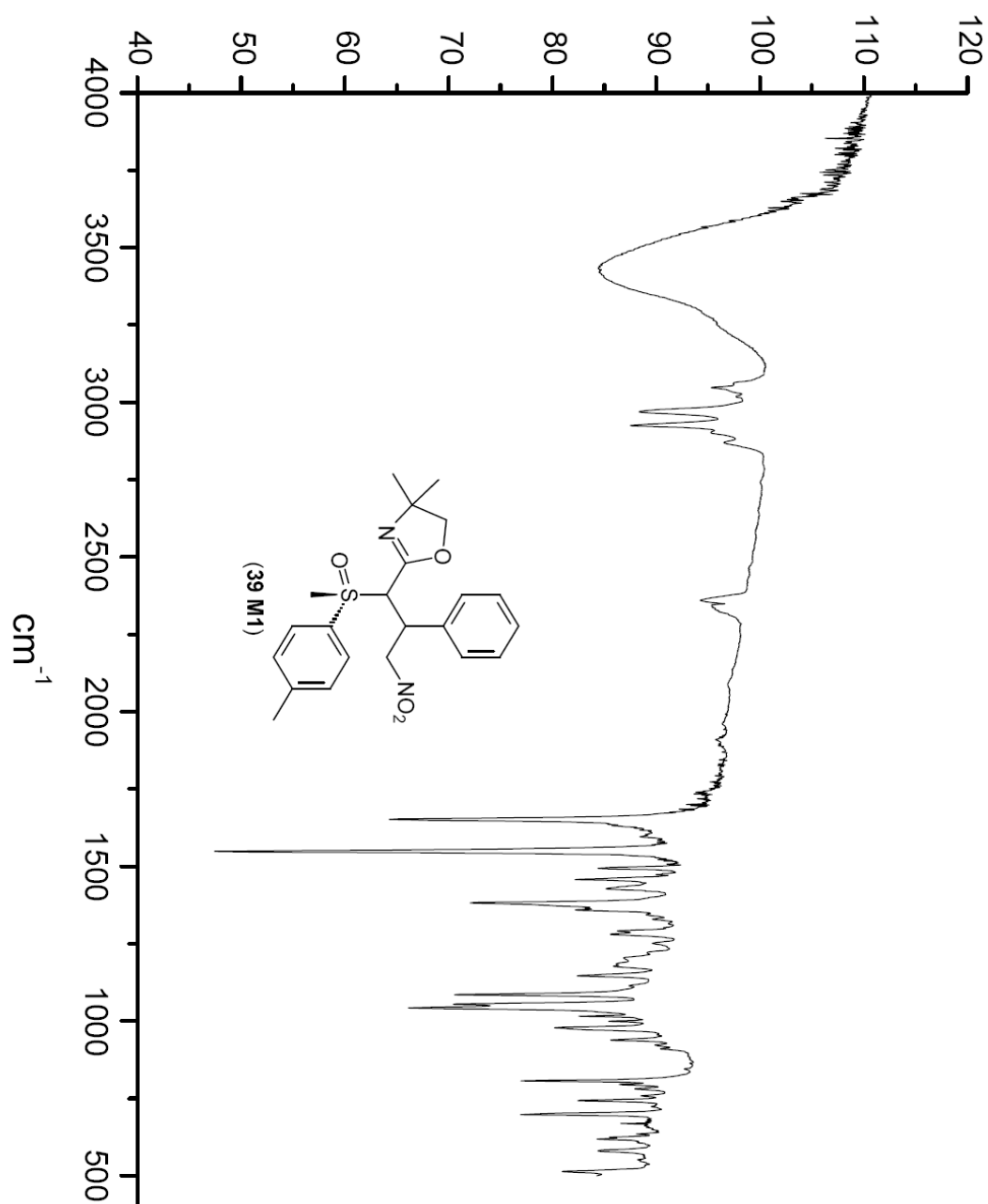
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**39 M1**)



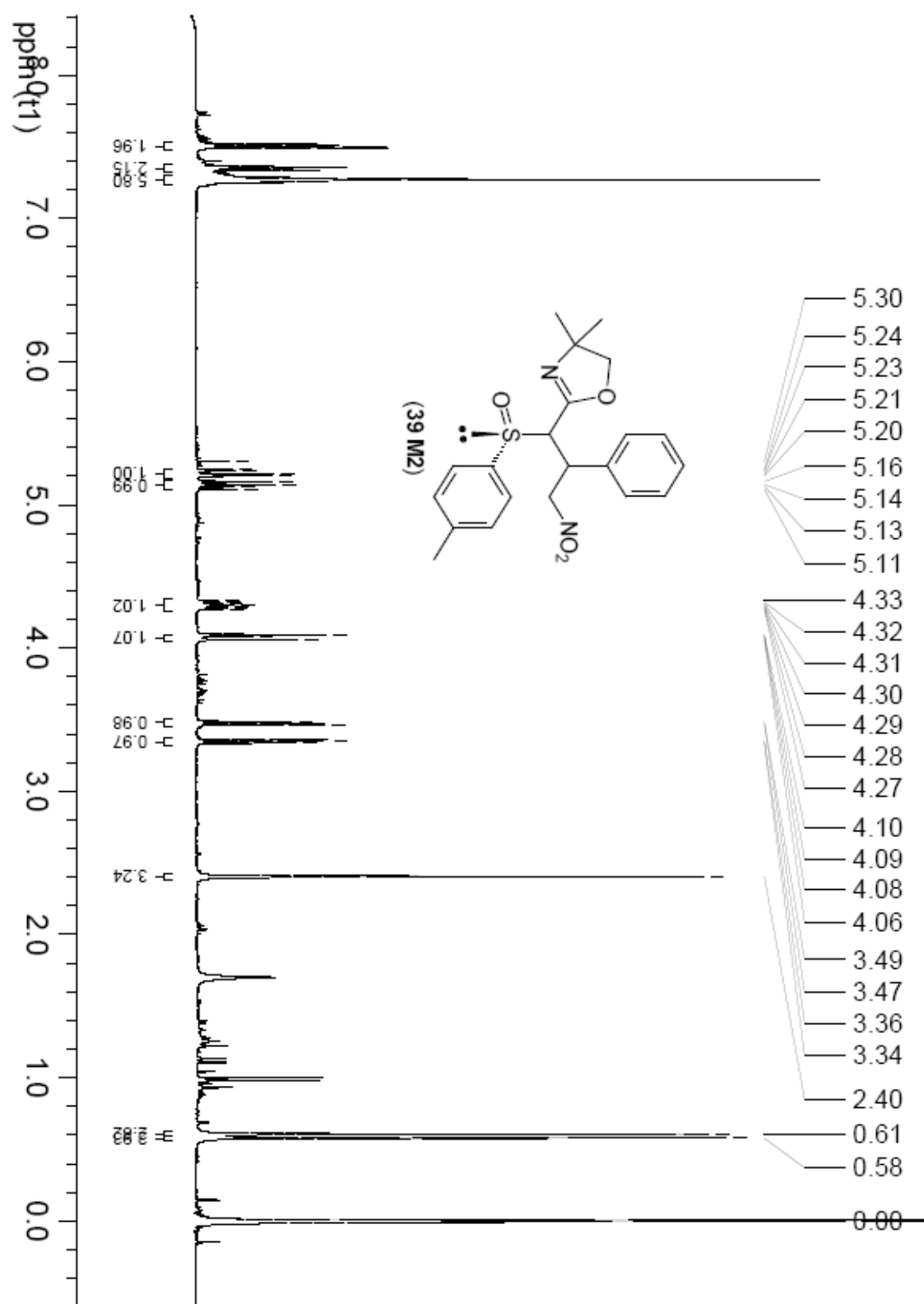
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**39 M1**)



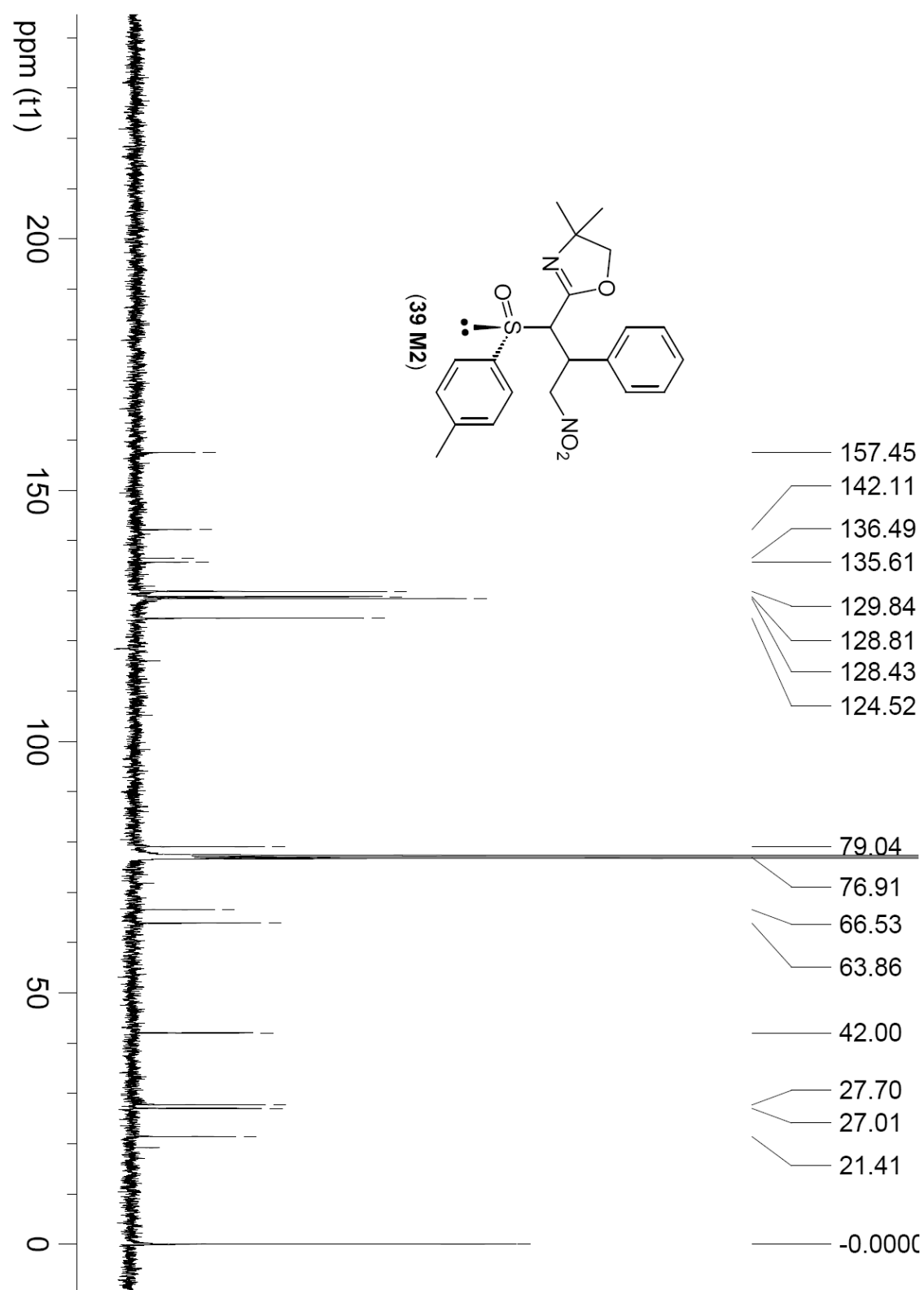
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**39 M1**)



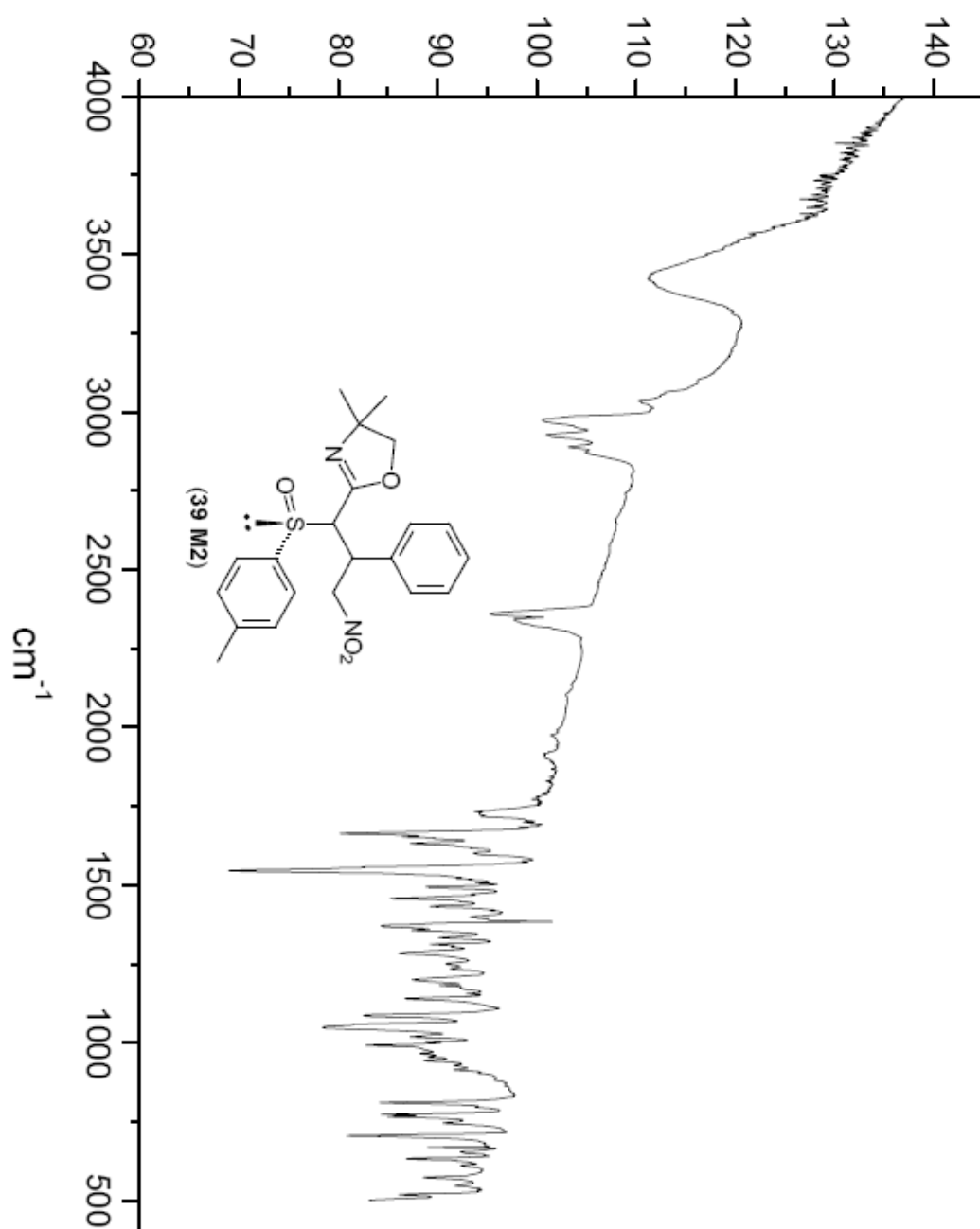
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**39 M2**)



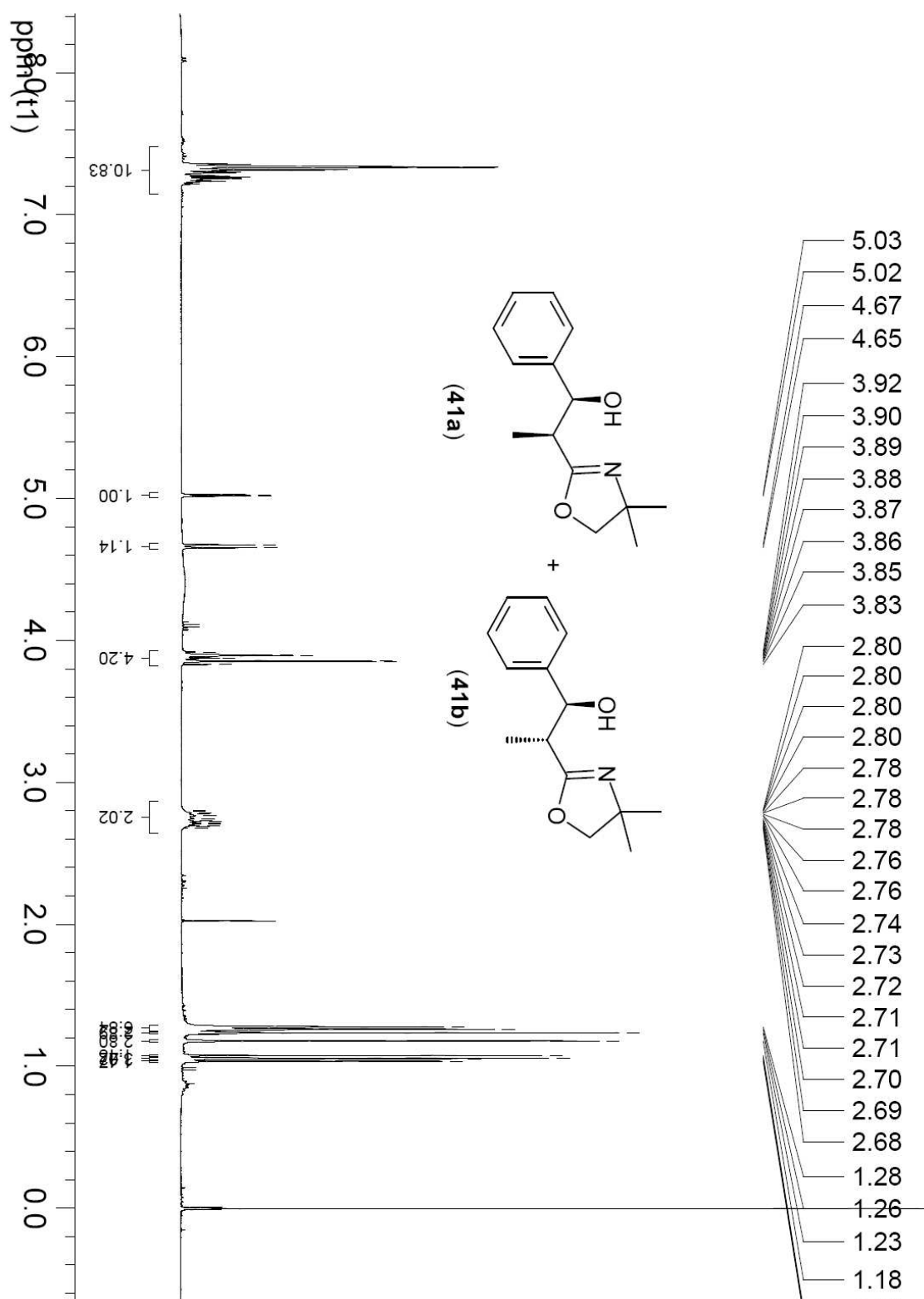
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**39 M2**)



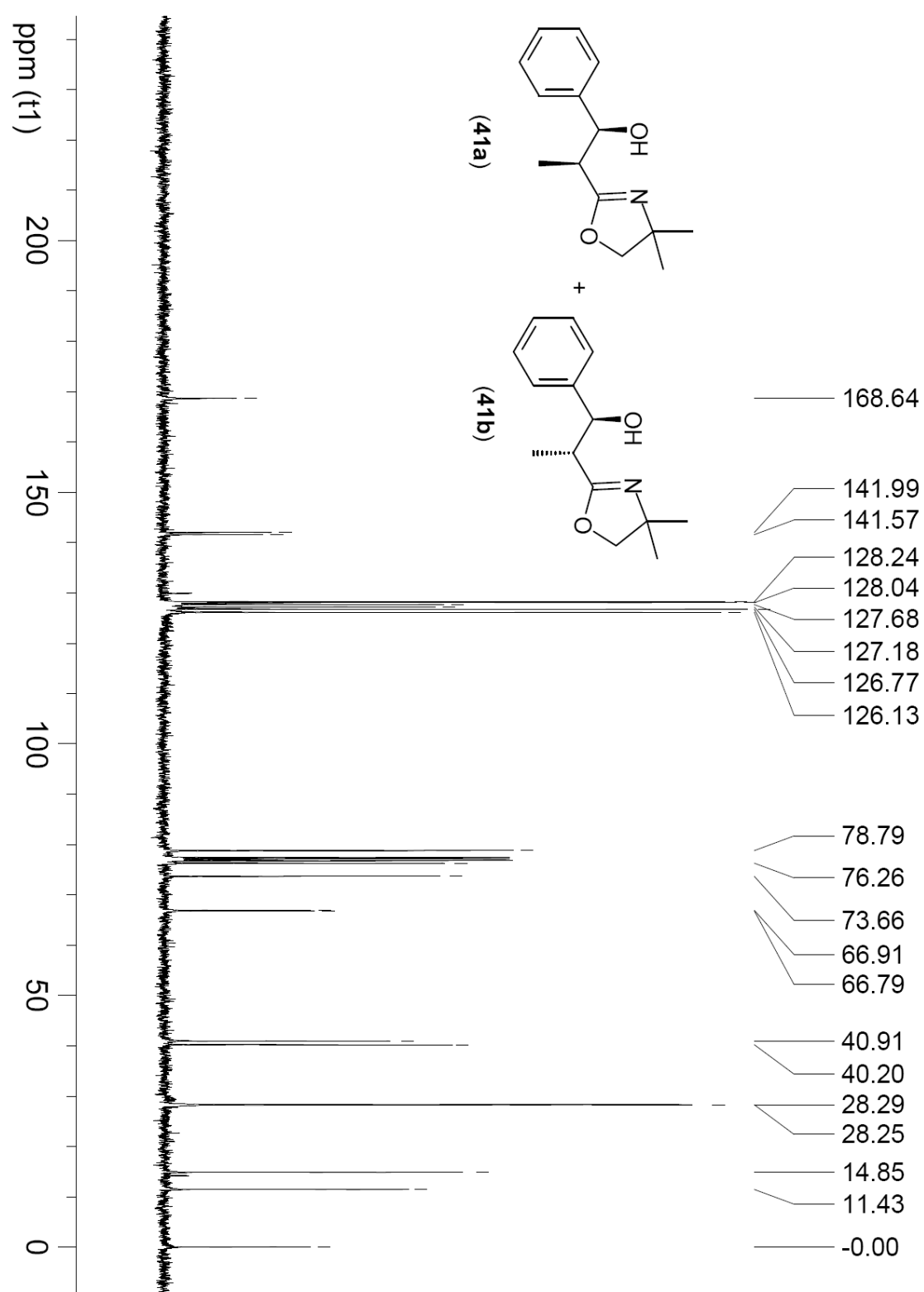
Espectro de infra vermelho da nitro-oxazolina (**39 M2**)



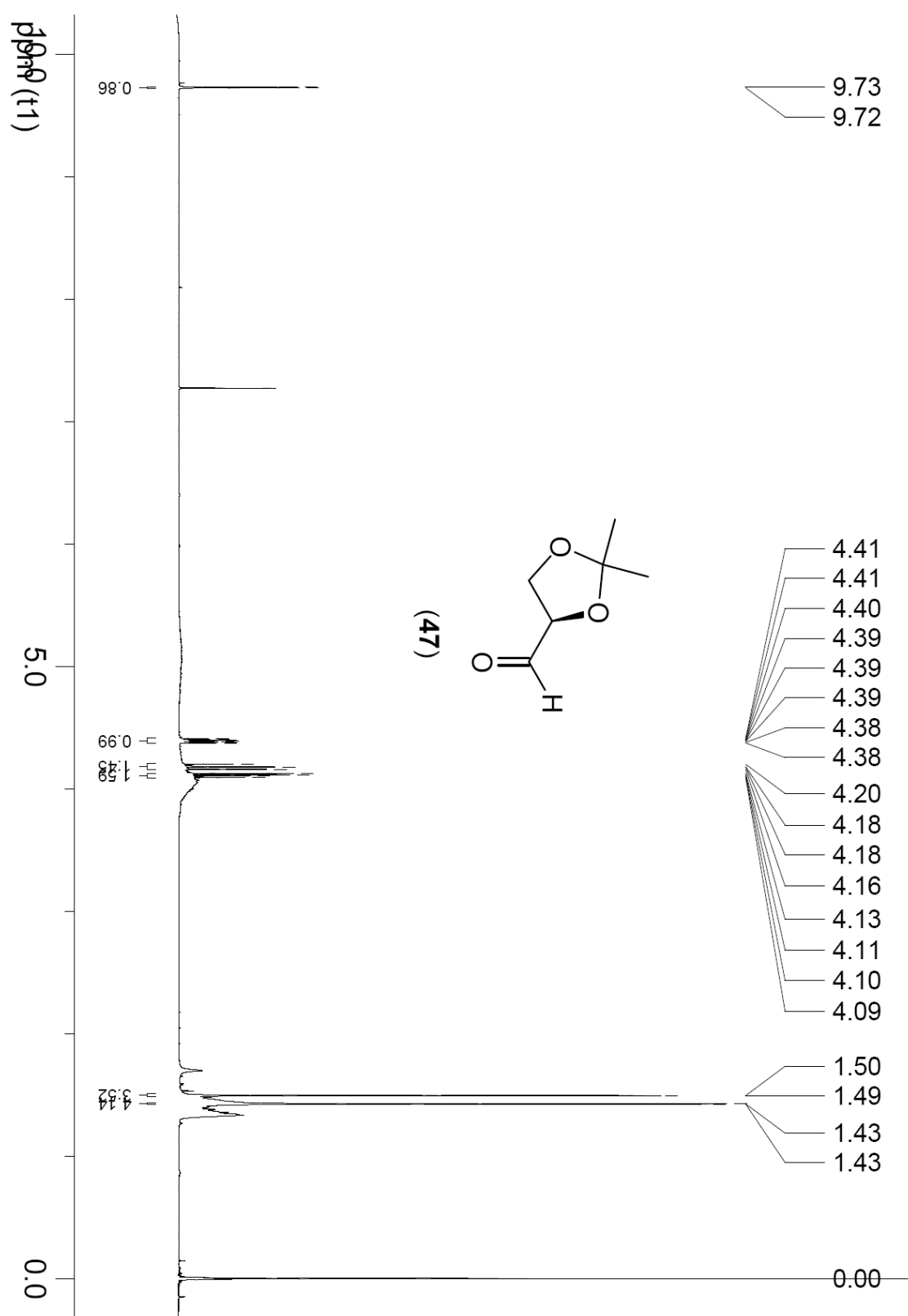
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da hidroxi-oxazolina (**40**)



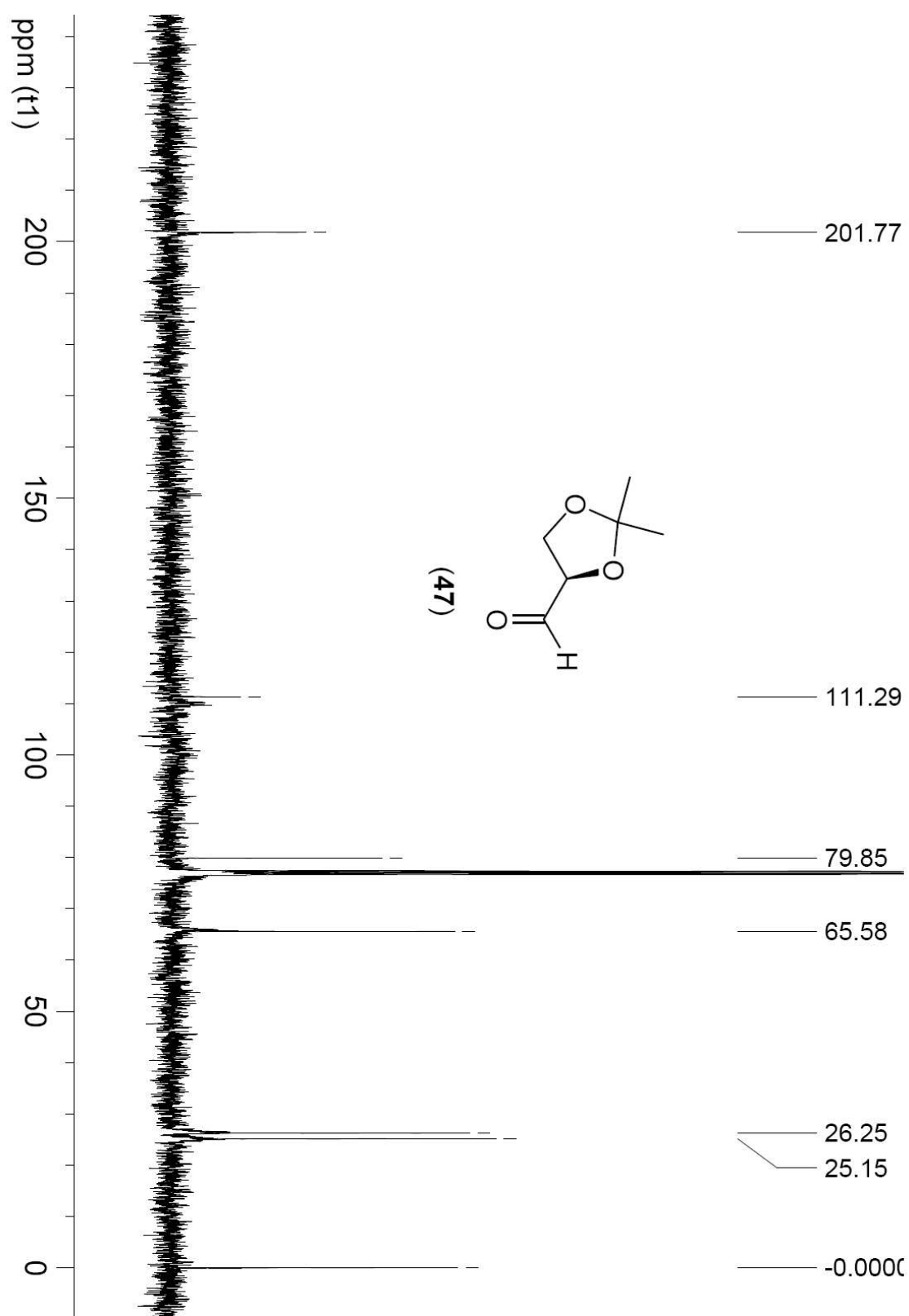
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da hidroxi-oxazolina (**40**)



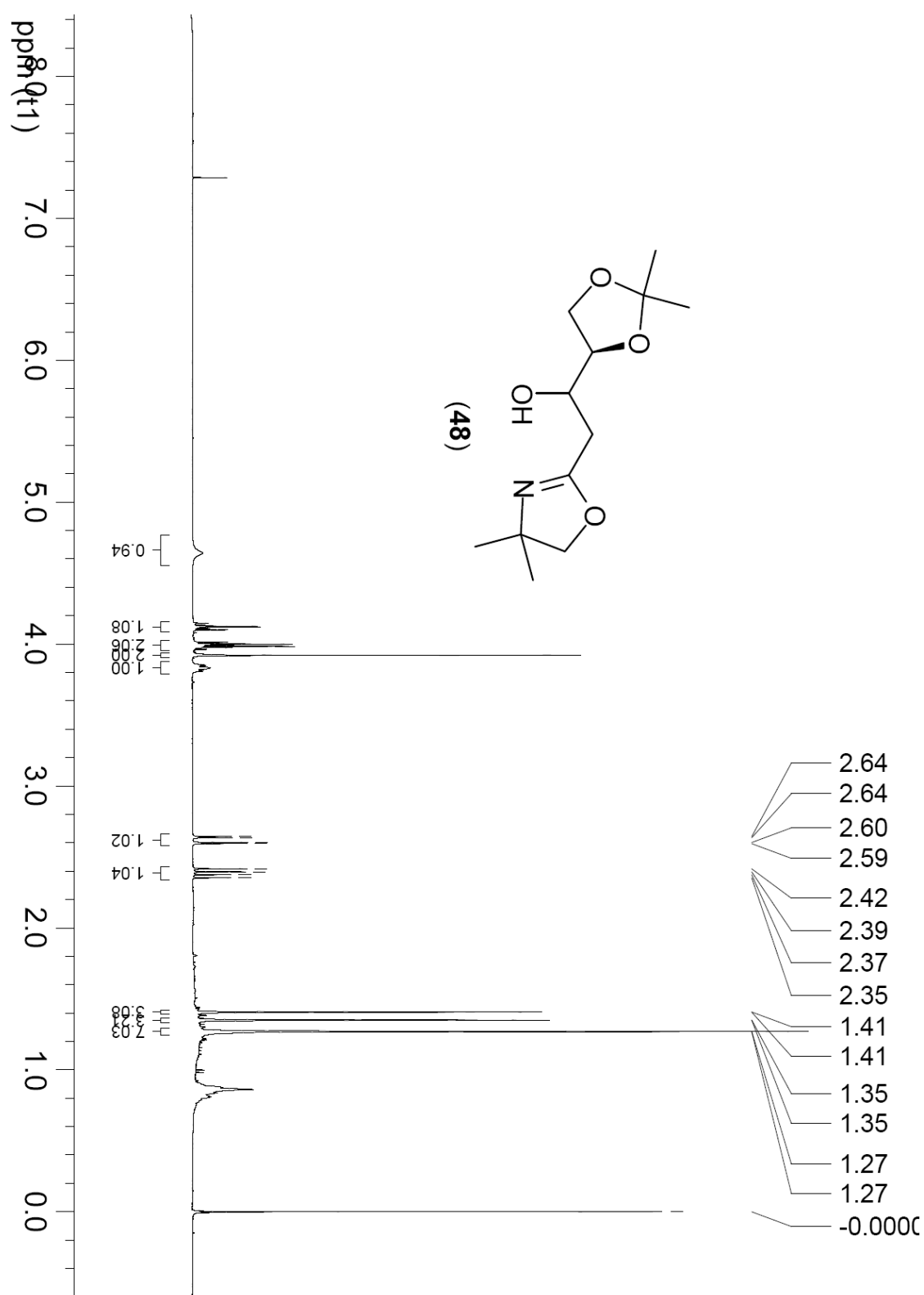
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) do aldeído (47)



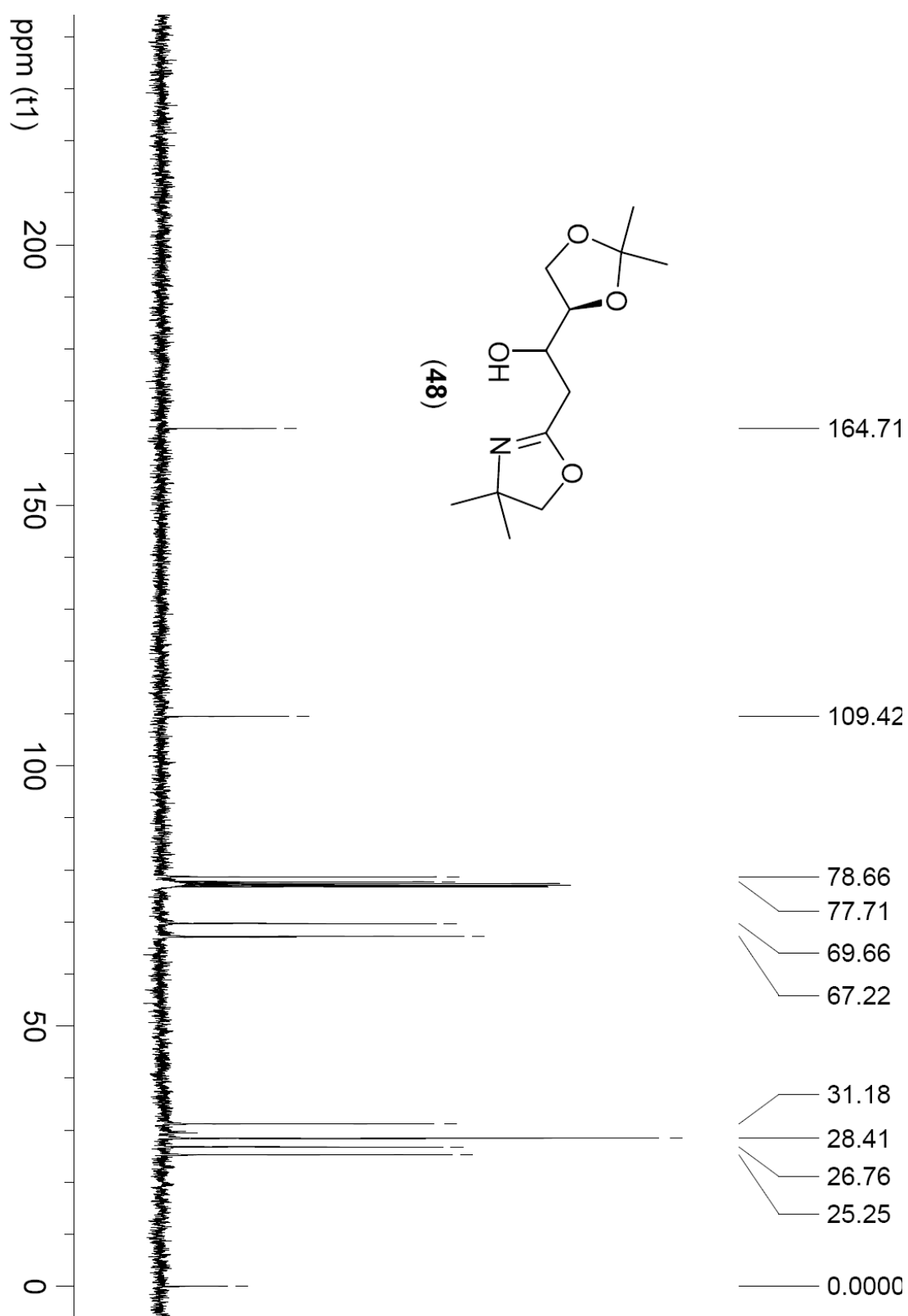
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) do aldeído (47)

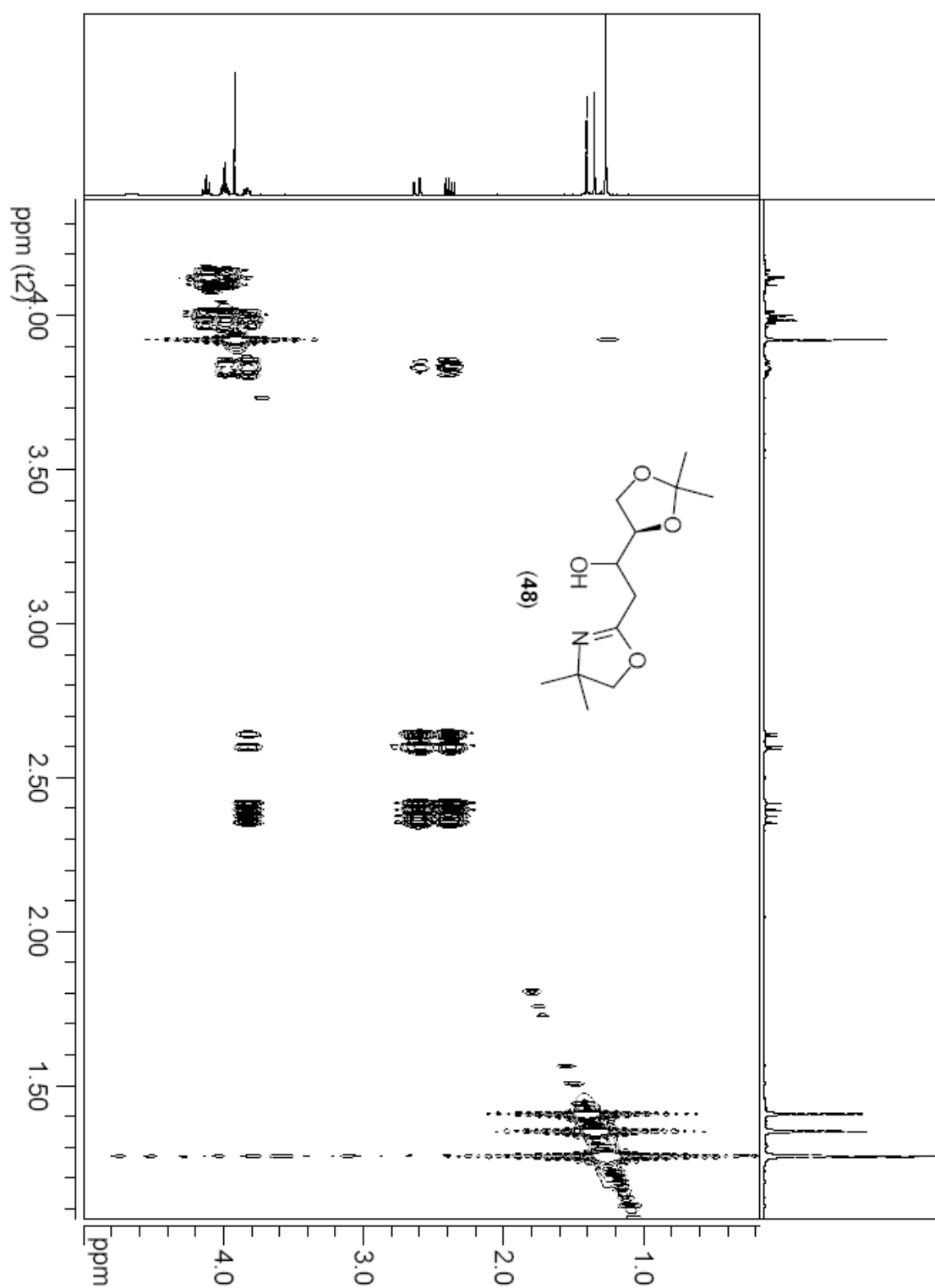


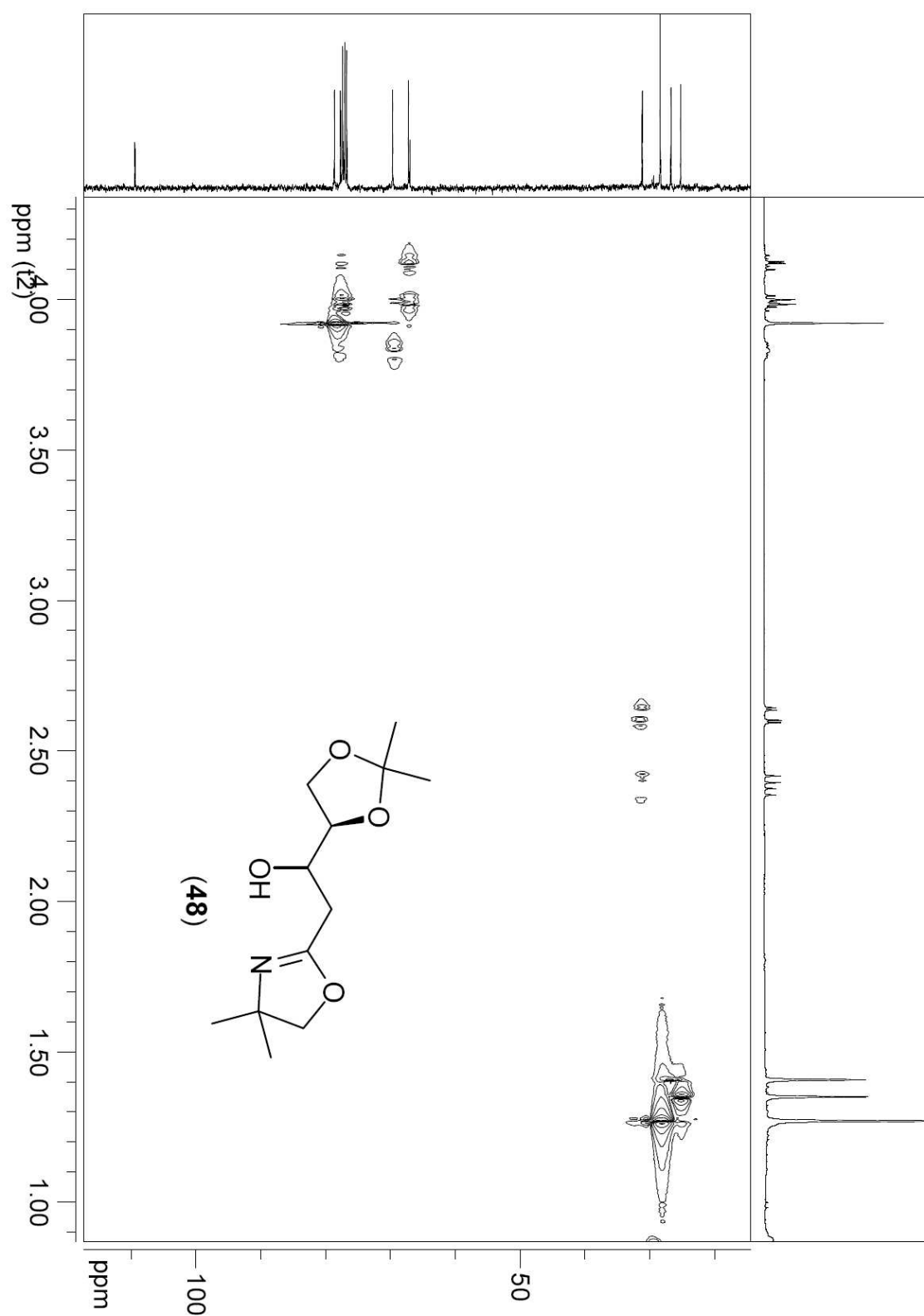
Espectro de ^1H RMN (400 MHz - CDCl_3) da hidroxi-oxazolina (48)

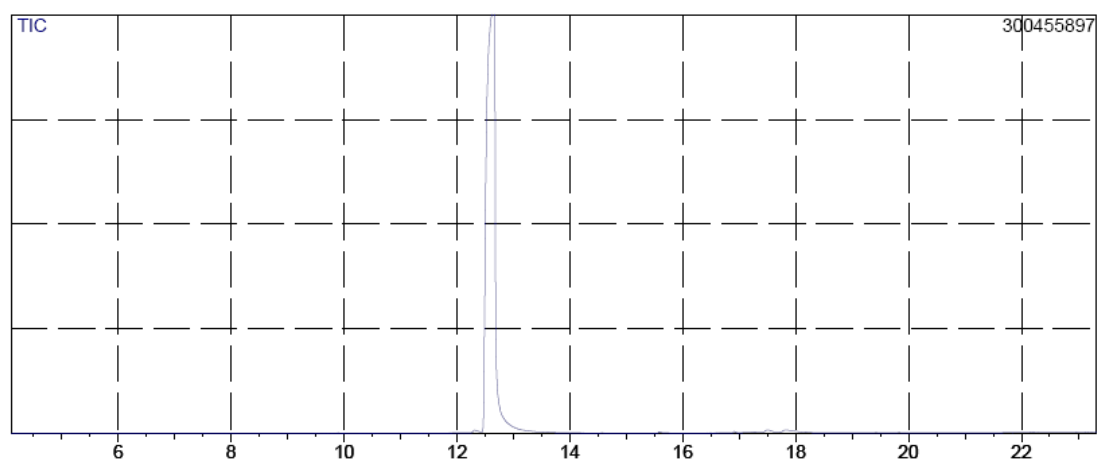


Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz - CDCl_3) da hidroxi-oxazolina (**48**)



Espectro de COSY ^1H - ^1H da hidroxi-oxazolina (48)

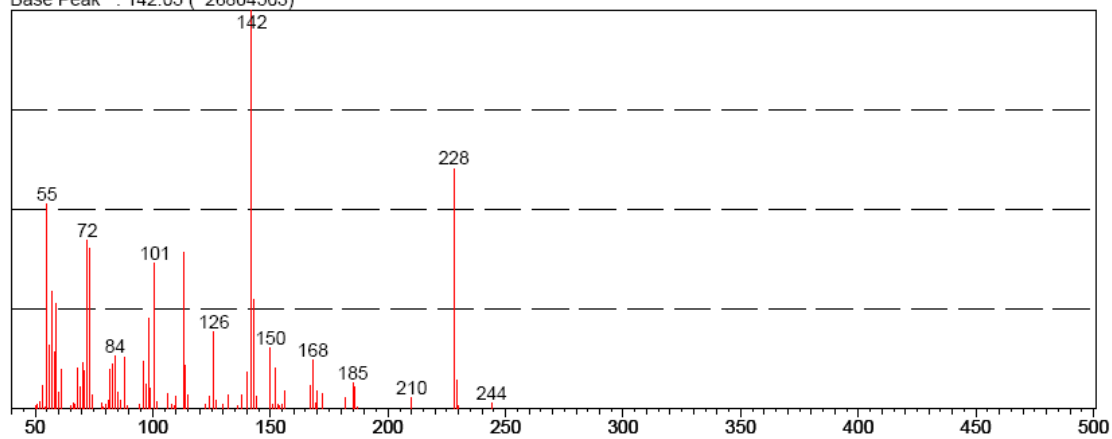
Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C da hidroxi-oxazolina (**48**)

Espectro de massas da hidroxi-oxazolina (**48**)

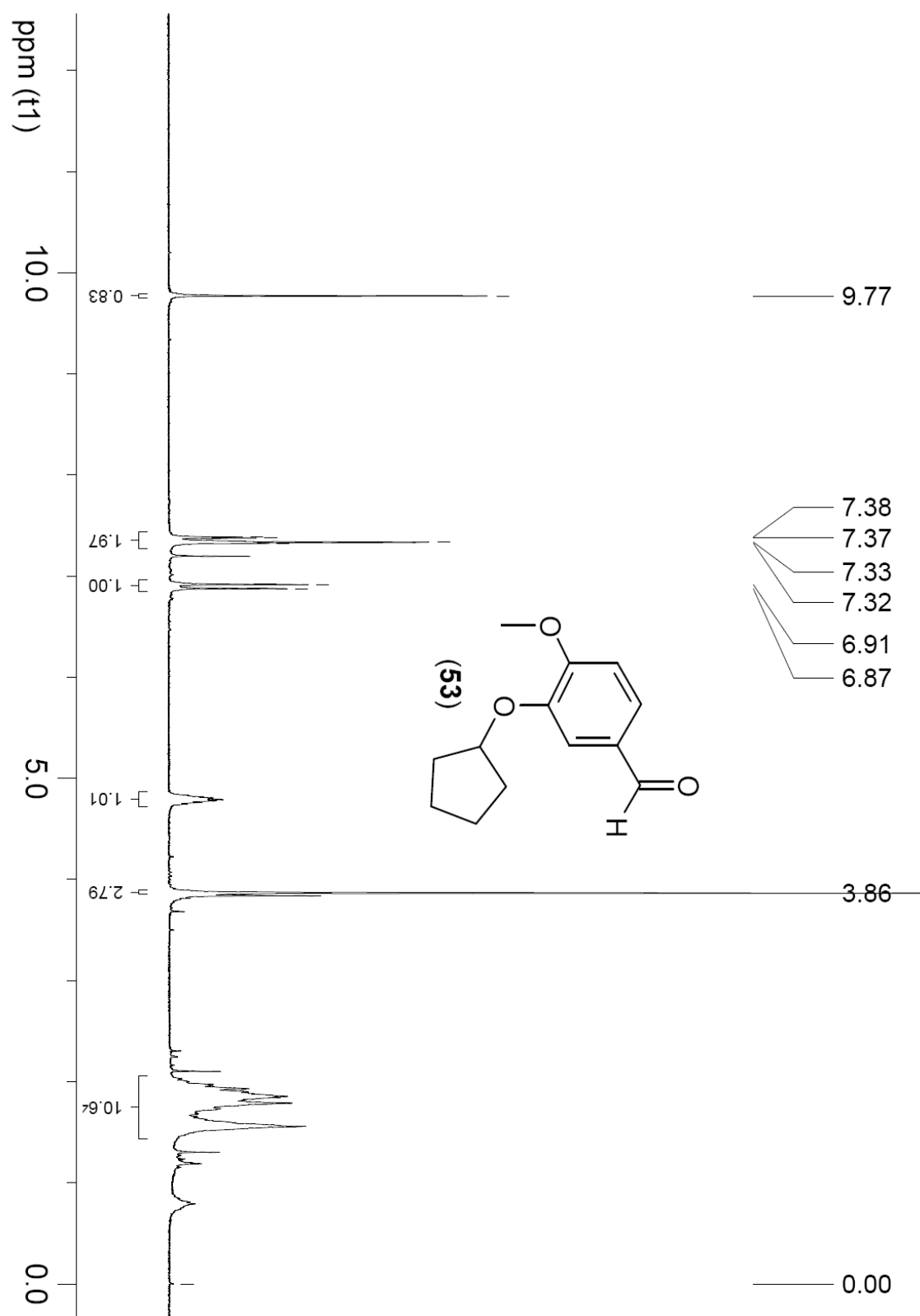
Scan # : (1486 - 1504)

Mass Peak # : 80 Ret. Time : (12.574 - 12.718)

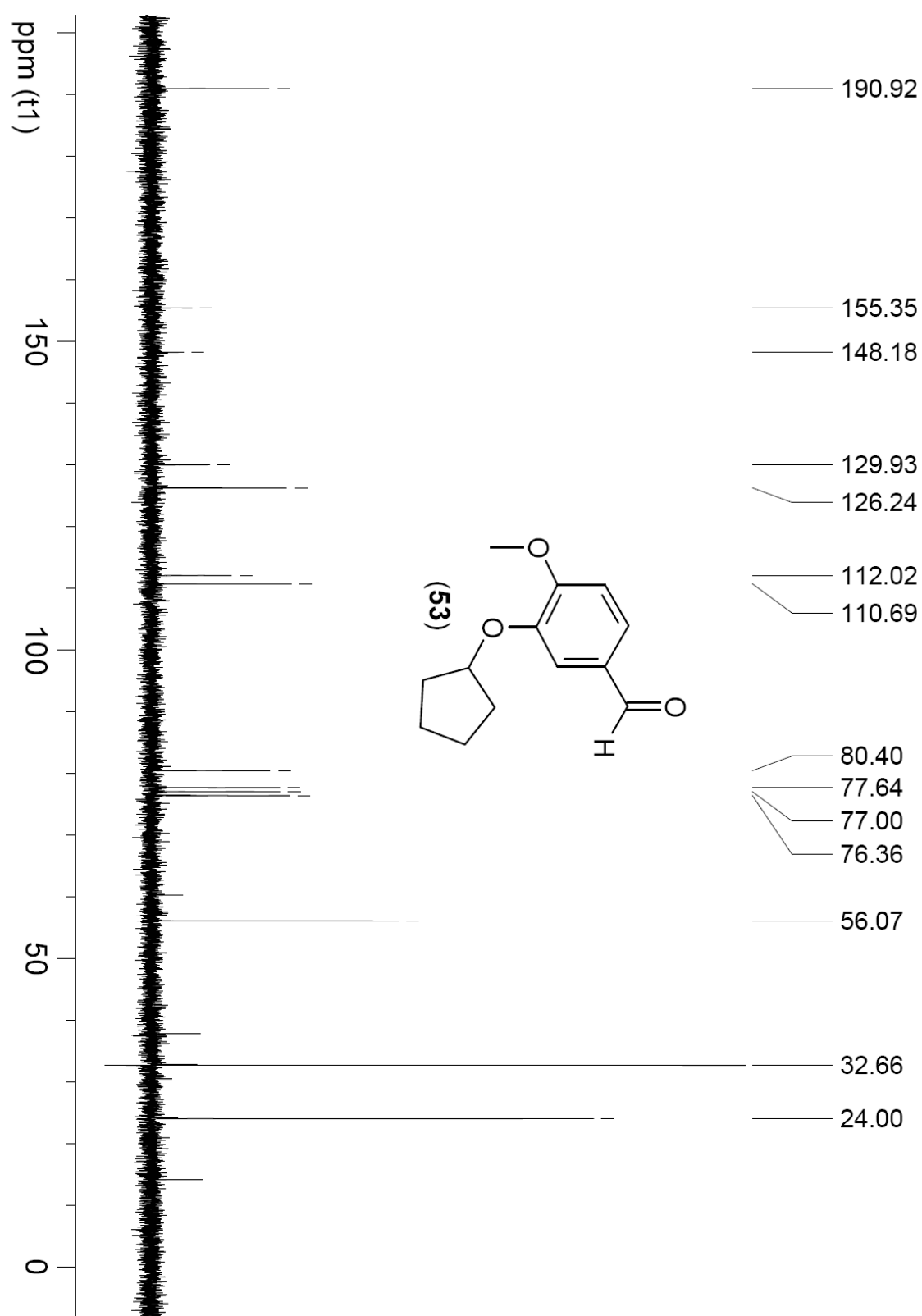
Base Peak : 142.05 (26804503)



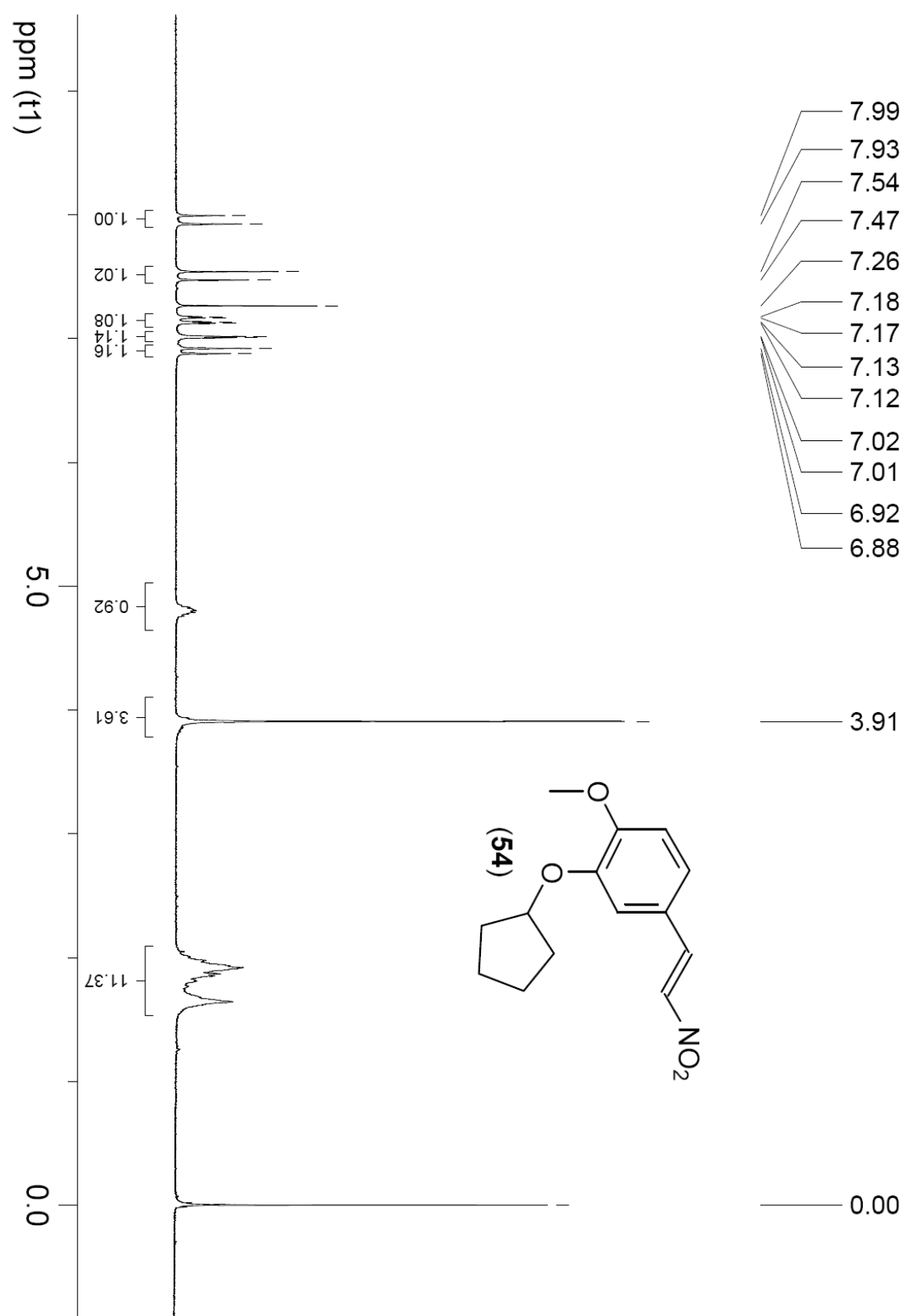
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do aldeído (**53**)



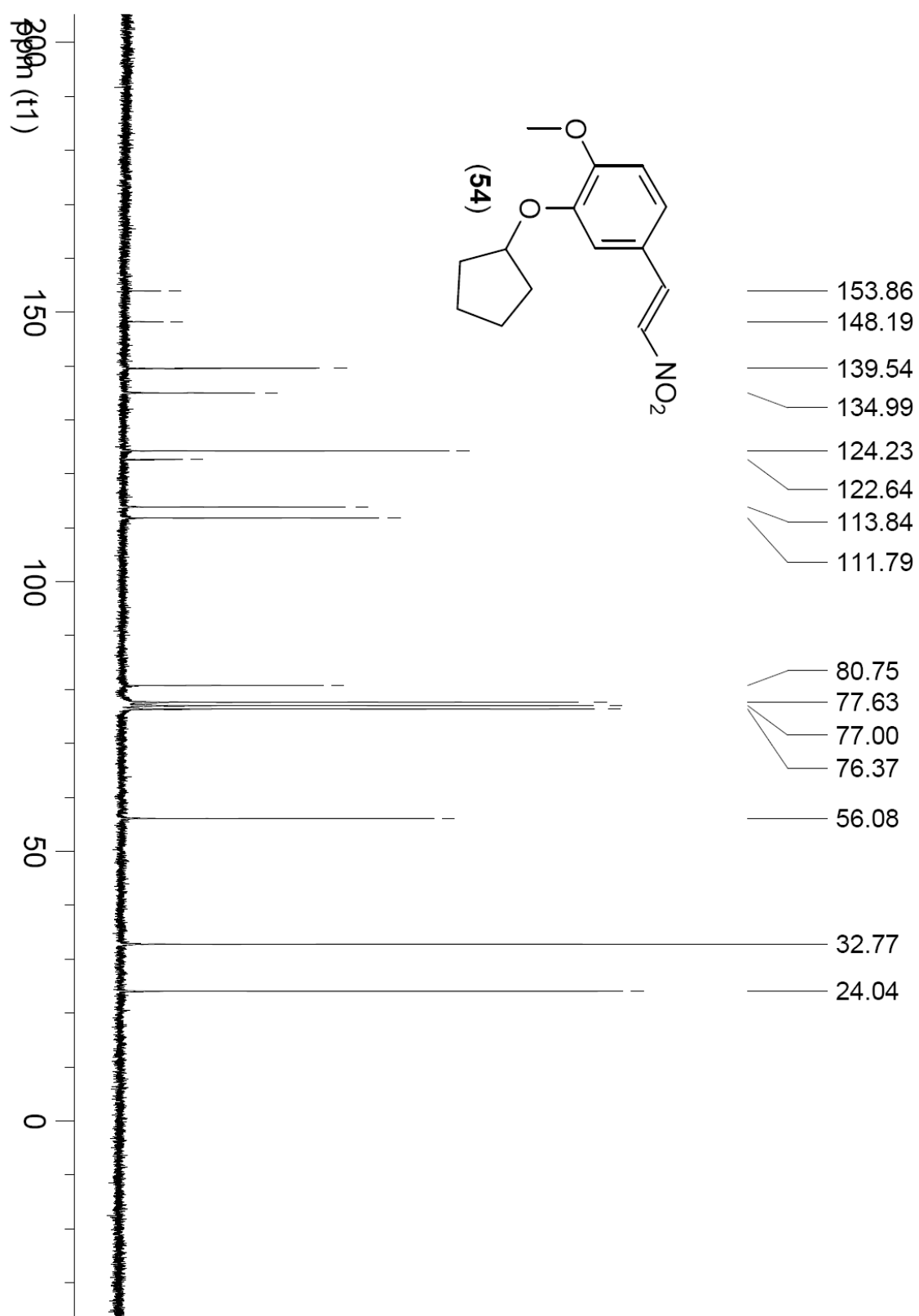
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do aldeído (**53**)



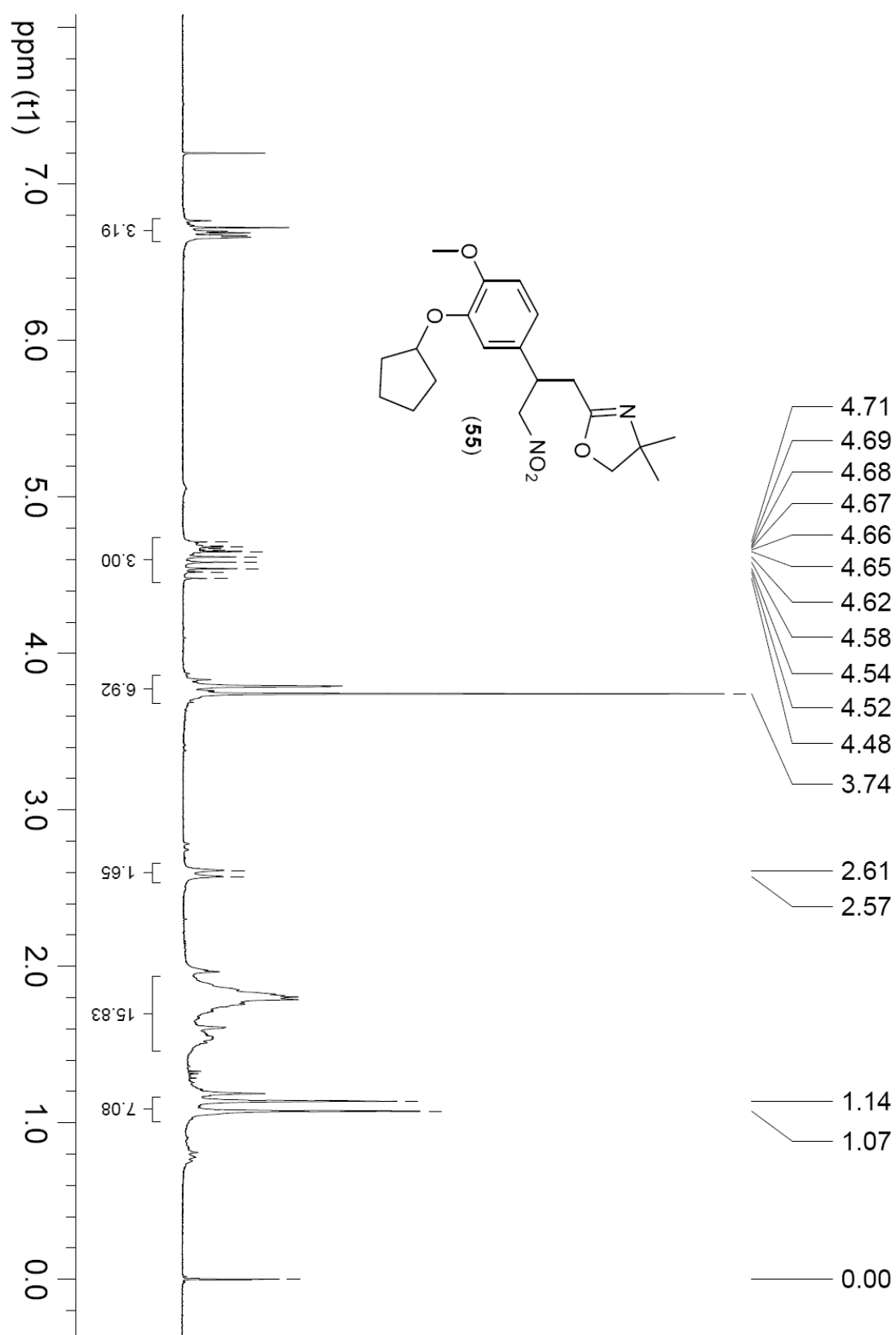
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**54**)



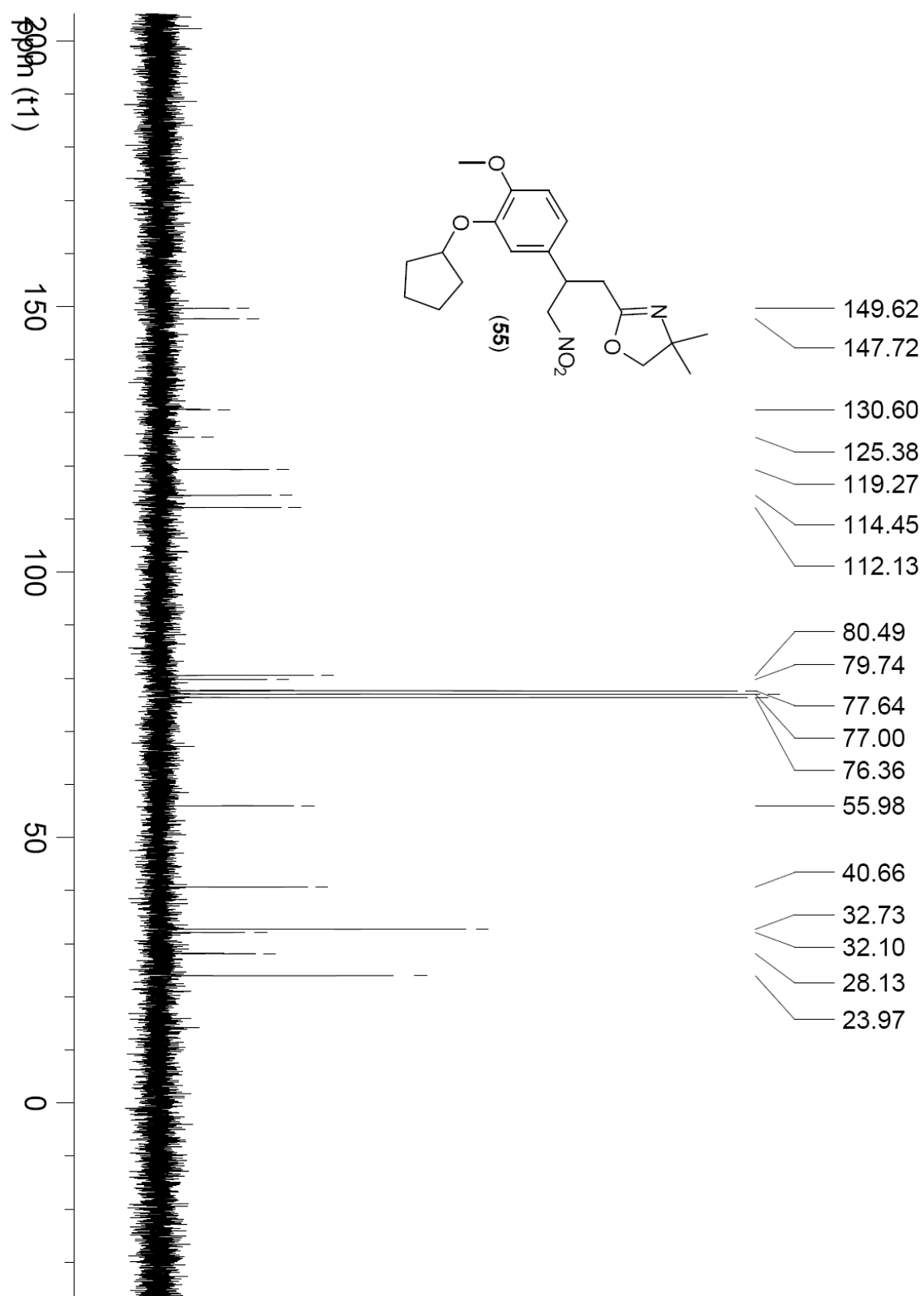
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-olefina (**54**)



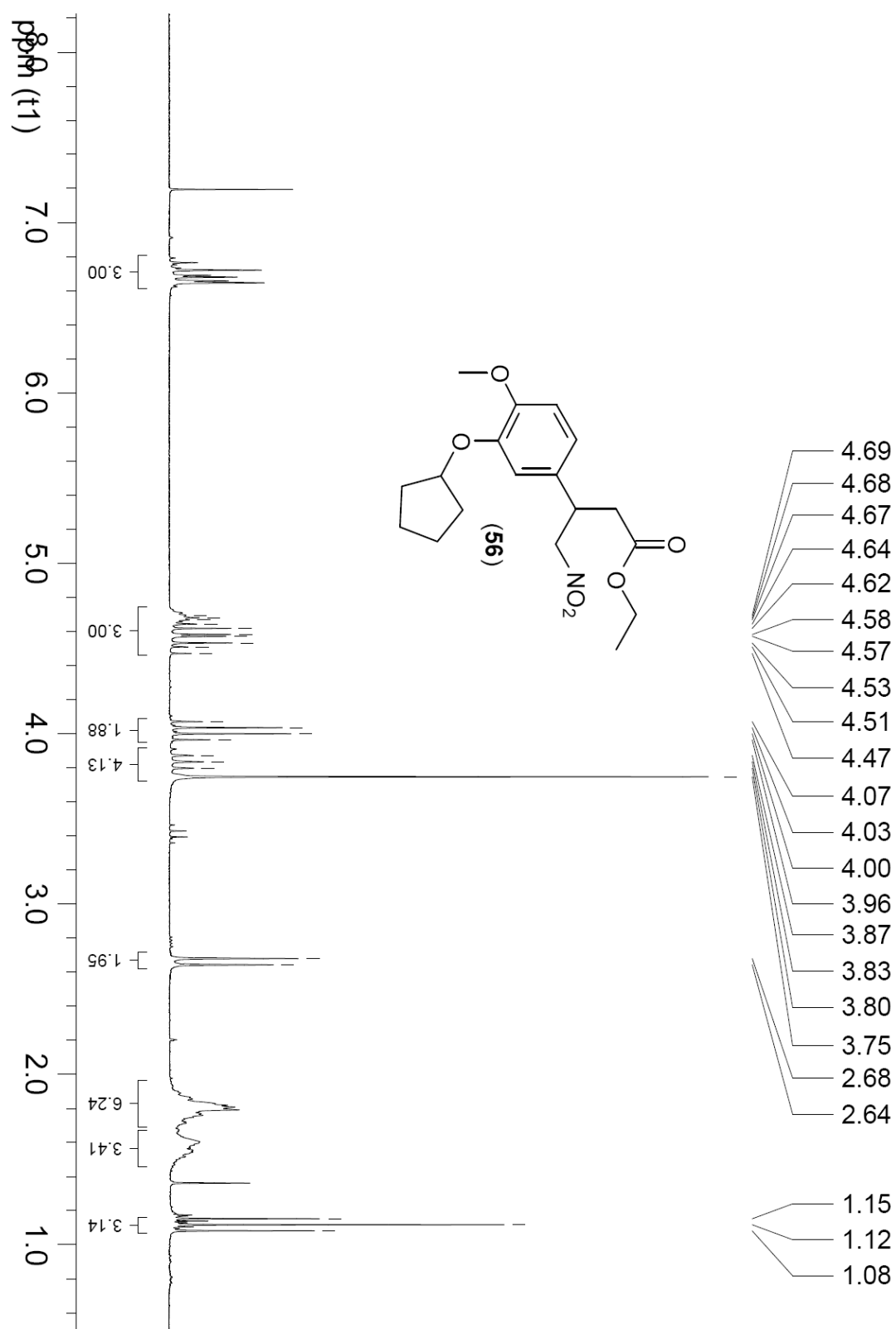
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**55**)



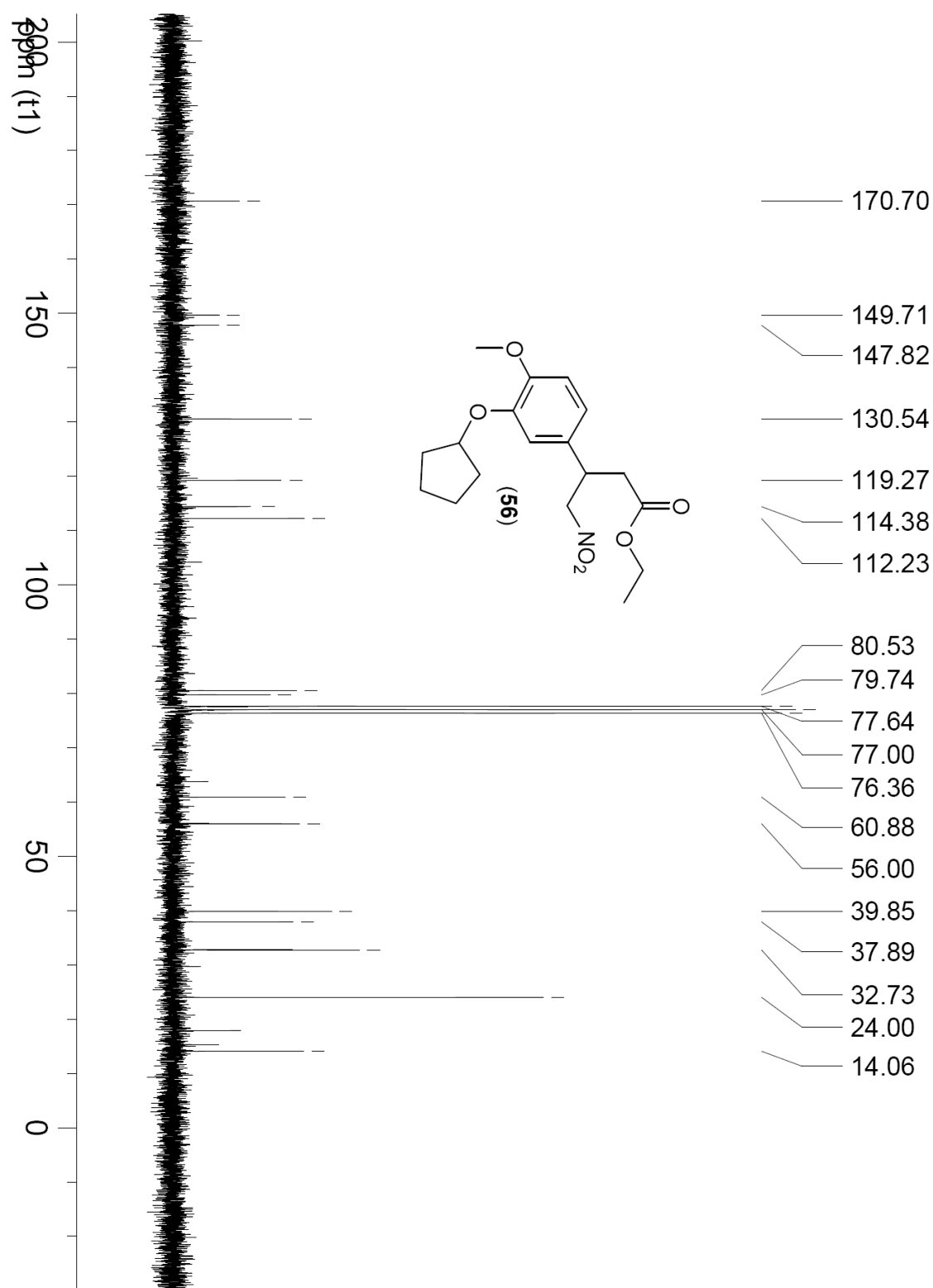
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) da nitro-oxazolina (**55**)



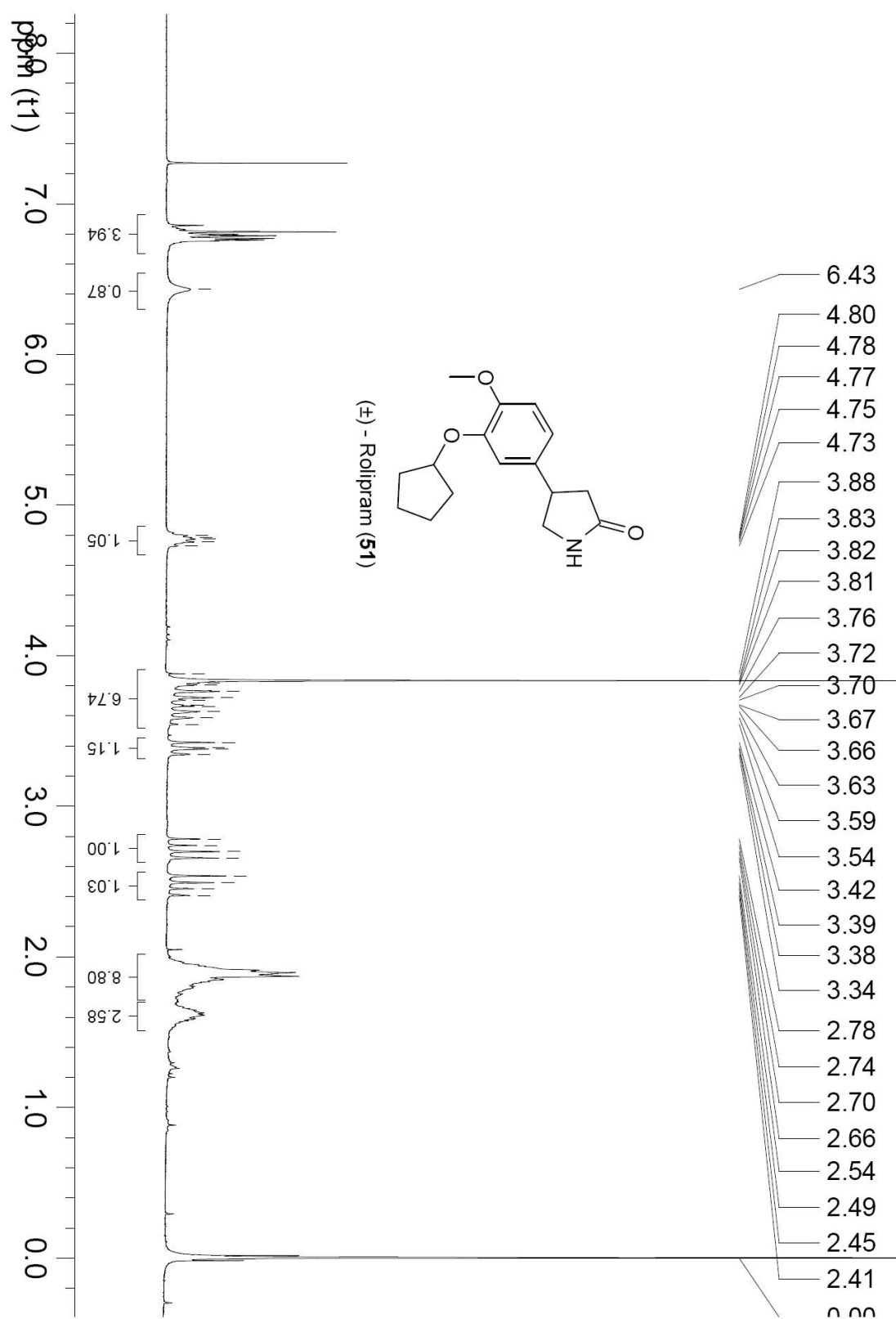
Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do nitro-éster (**56**)



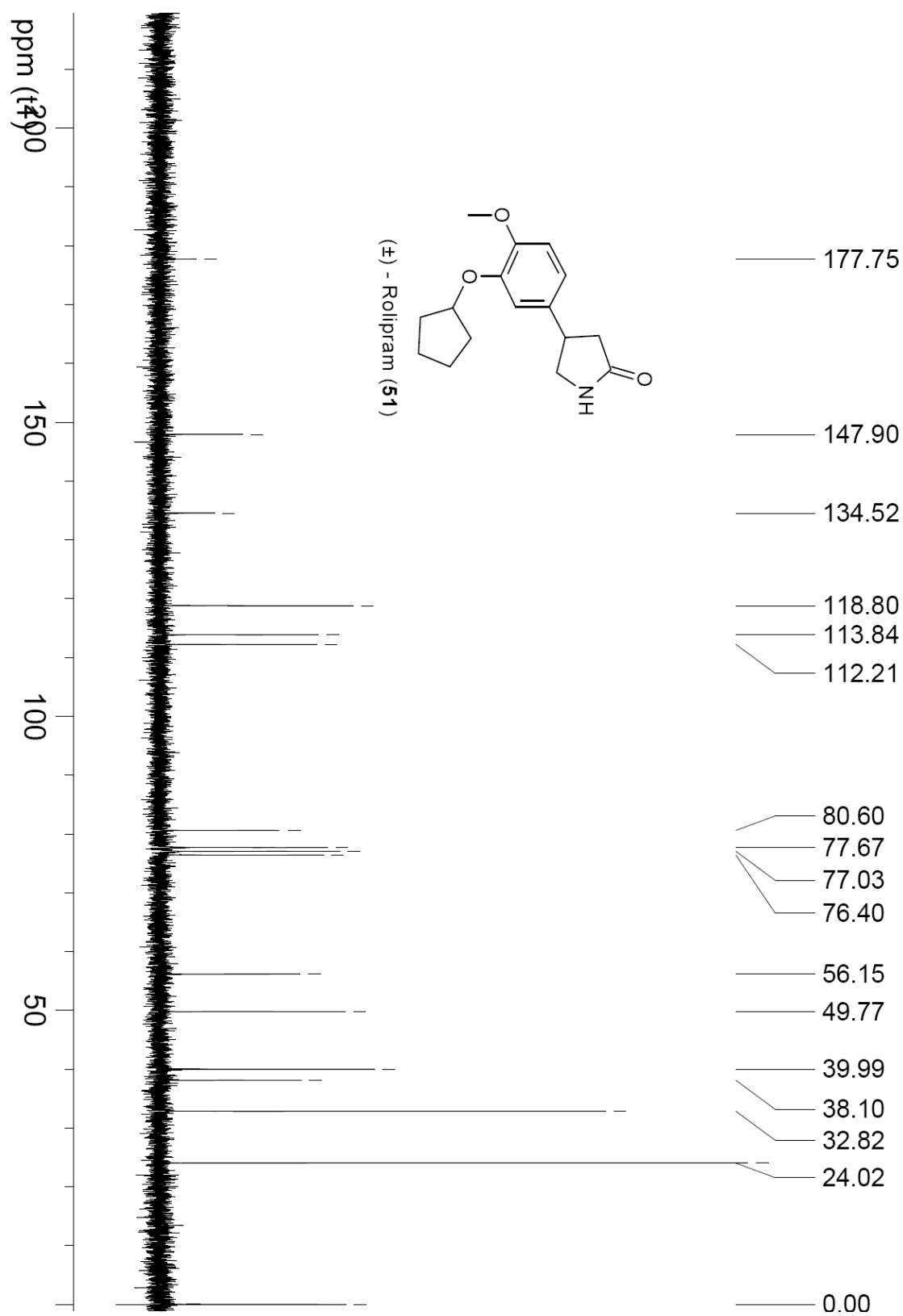
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz - CDCl_3) do nitro-éster (**56**)



Espectro de ^1H RMN (200 MHz - CDCl_3) do (\pm)- Rolipram (**51**)



Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz - CDCl_3) do (\pm)-Rolipram (**51**)



Espectro de ^{13}C RMN DEPT 135 do (\pm)-Rolipram (**51**)

